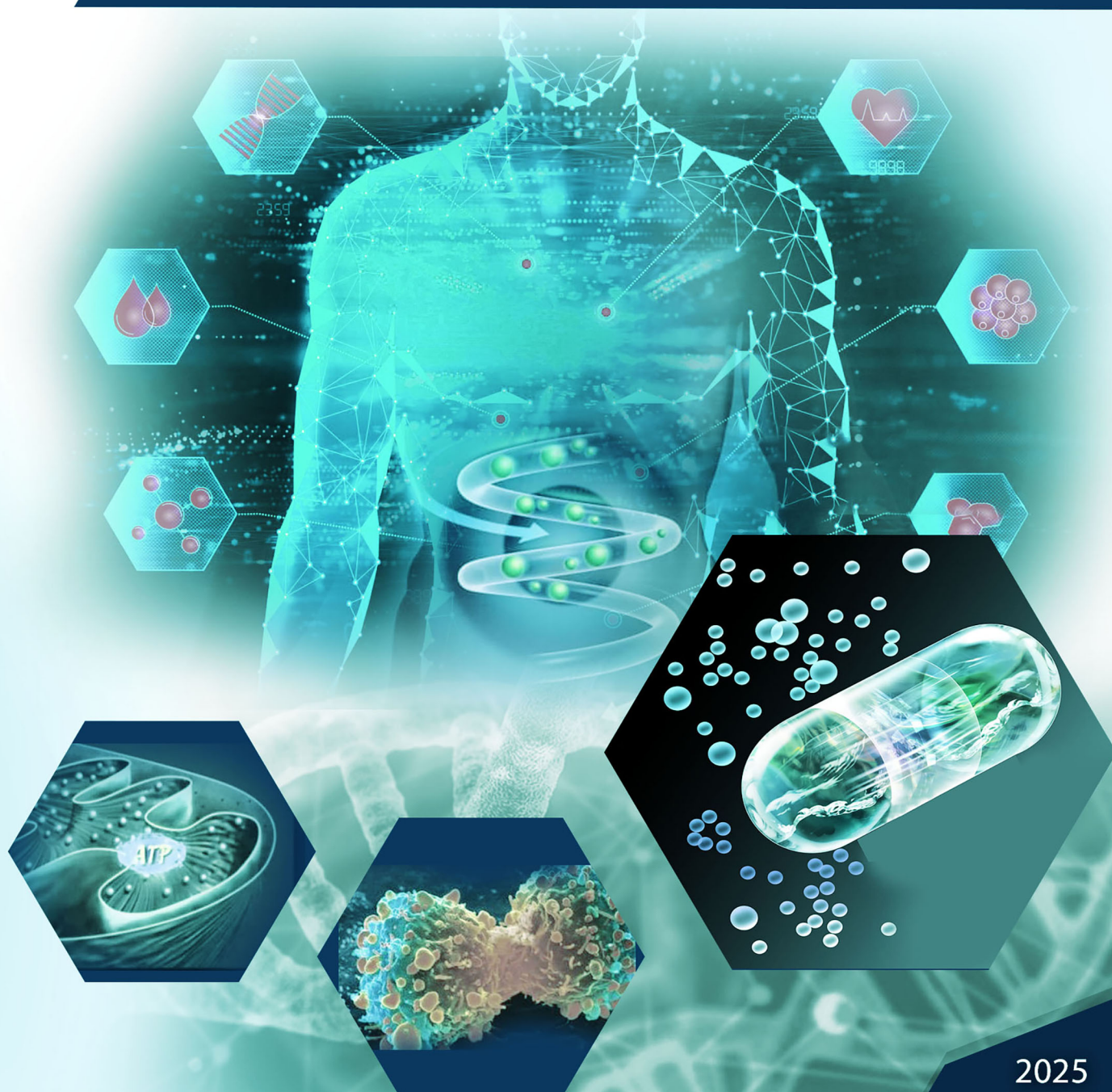


Kharkiv National
University by V.N.Karazin

Part 2
for 2nd year students of Medical Faculty

KNYAZYEVA MARYNA VLADYSLAVIVNA

LECTURE NOTES ON BIOCHEMISTRY



2025

Knyazyeva Maryna Vladyslavivna

**LECTURE NOTES ON
BIOCHEMISTRY**

Part 2
(for 2nd year students of Medical Faculty)

TEXTBOOK

Author:
Knyazyeva Maryna Vladaslavivna

Reviewers:
Timoshenko Olga Pavlivna, Doctor of Biological Sciences, professor, Kharkov
Veterinary Academy.
Selyukova Natalia Yurievna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Kharkov
National Pharmaceutical University

Knyazyeva Maryna Vladyslavivna

Lecture notes on biochemistry, Part 2 (for 2nd year students of Medical Faculty) :
textbook / M.V. Knyazyeva – Karlsruhe: ScientificWorld-NetAkhatAV, 2025. – 125 p.
ISBN 978-3-98924-086-5

This work includes, in brief form, modern information material for the course biological chemistry in three sections - metabolism of carbohydrates, lipids, proteins and amino acids. The work contains information about scientific discoveries that influenced the development of modern medicine, contains examples of the simplest clinical problems and is aimed at applying biochemical knowledge in the practical activities of the future doctor.

DOI: 10.30890/978-3-98924-086-5.2025

Published by:

ScientificWorld-NetAkhatAV
Lußstr. 13
76227 Karlsruhe, Germany

Copyright © Knyazyeva Maryna Vladyslavivna, 2025

ISBN 978-3-98924-086-5

CONTENT

Introduction	5
---------------------------	----------

Lecture N4.

Molecular biology. Biochemistry of intercellular communications.....	6
4.1. Functions of nucleotides	6
4.2. Synthesis and catabolism of purine nucleotides. Gout, Lesch-Nyhan syndrome	6
4.3. Synthesis and catabolism of pyrimidine nucleotides. Orotaciduria. Synthesis of thymidine nucleotides. Antitumor drugs. Conversion of ribose to deoxyribose	10
4.4. Enzymes and mechanisms of DNA replication. Semiconservative mechanism. Okazaki fragments	13
4.5. Enzymes and mechanisms of transcription in prokaryotes and eukaryotes.....	16
4.6. Primary transcript processing. Micro-RNA. Examples of problems.....	18
4.7. Genetic code and its properties	20
4.8. Ribosomal protein-synthesizing system. Translation stages. Processing of peptide chains	20
4.9. Regulation of gene expression (LAC- operon, genetic recombinations, gene amplification). Mutations. Pigment xeroderma.....	23
4.10. Genetic engineering.....	26
4.11. Examples of clinical problems on the topic - Molecular biology.....	26
4.12. Biochemical and molecular biological mechanisms of hormone action. Signal transmission pathways. Classification. Receptors. Types of interaction between endocrine glands	28
4.13. Neurotransmitters. Protein-peptide hormones, thyroid hormones in normal and pathological conditions. Regulators of calcium homeostasis	36
4.14. Hormones of the adrenal cortex and disorders of their function. Sex hormones. Examples of clinical tasks.....	41
4.15. Eicosanoids and their properties	46

Lecture N5.

Biochemistry of tissues and physiological functions	48
5.1. Biochemistry of human nutrition. Theories of nutrition. Digestion of proteins, fats, carbohydrates. Fat-soluble and water-soluble vitamins.....	48
5.2. Nanotechnology	66
5.3. Blood biochemistry. Respiratory function of erythrocytes. Biochemistry and pathochemistry of hemoglobins. Buffer systems. Acidosis. Alkalosis.....	68
5.4. Blood plasma proteins. Total protein. Acute phase proteins. Role in diagnostics of pathologies. Clinical tasks	74
5.5. Biochemistry of the blood coagulation and fibrinolytic systems	81
5.6. Biochemistry of immune processes. Cytokines. Complement	87
5.7. Biochemical functions of the liver. Biochemistry of jaundice Biotransformation of foreign substances	93
5.8. Biochemistry of the kidneys and urine formation. The role of water in the body. Normal and pathological components of urine	101
5.9. Muscle biochemistry. Chemical composition. Muscle pathologies.....	108
5.10. Biochemistry of connective tissue. Chemical composition. Pathologies	113
5.11. Biochemistry of the nervous system. Brain metabolism. Conduction of impulses. Neurotransmitter receptors. Mechanisms of action of psychotropic drugs	117
Literature	124

Представлена робота є другою частиною матеріалу з програми підготовки студентів 2-го курсу медичного факультету університету з предмету «біологічна хімія». Вона містить такі розділи як «Молекулярна біологія. Біохімія міжклітинних комунікацій» і «Біохімія тканин та фізіологічних функцій». Дана робота, як і 1 частина, акцентує увагу студентів на використанні отриманих знань з біохімії в практичній діяльності майбутнього лікаря, допомагає вірно розставити акценти.

РОЗДІЛ 3. МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ. БІОХІМІЯ МІЖКЛІТИННИХ КОМУНІКАЦІЙ

Тематичний план розділу:

1. Біосинтез і катаболізм пуринових і піримідинових нуклеотидів. Біосинтез нуклеїнових кислот: реплікація ДНК; транскрипція РНК.
2. Біосинтез білків у рибосомах. Регуляція експресії генів. Молекулярні механізми мутацій.
3. Гормони-1: біохімічні і молекулярно-біологічні механізми дії гормонів. Гормони білково-пептидної природи.
4. Гормони-2: гормони і біорегулятори- похідні амінокислот; гормони і фізіологічно активні сполуки ліпідного походження.

РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЯ ТКАНИН І ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ.

Тематичний план розділу:

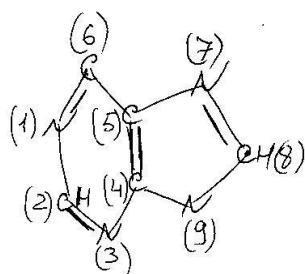
1. Біохімія харчування людини. Вітаміни і мікроелементи як компоненти харчування. I. Водорозчинні вітаміни.
2. Вітаміни як компоненти харчування. II. Жиророзчинні вітаміни; біоантиоксиданти.
3. Біохімія крові. Дихальна функція еритроцитів. Регуляція КОС. Патобіохімія крові.
4. Біохімія згортаючої і фібринолітичної систем крові. Біохімія імунних процесів.
5. Біохімічні функції печінки та нирок. Біохімія жовтяниць; біотрансформація чужорідних сполук у печінці. Біохімія сечі та мочеобразовання.
6. Біохімія м'язів в сполучній тканині. Біохімія нервової системи; особливості метаболізму головного мозку; нейромедіатори. Патобіохімія психічних порушень.

Lecture N4

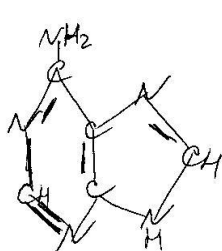
БІОСИНТЕЗ І КАТАБОЛІЗМ ПУРИНОВИХ І ПІРИМІДИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ. БІОСИНТЕЗ НУКЛЕІНОВИХ КИСЛОТ: РЕПЛІКАЦІЯ ДНК; ТРАНСКРИПЦІЯ РНК

4.1. Функції нуклеотидів:

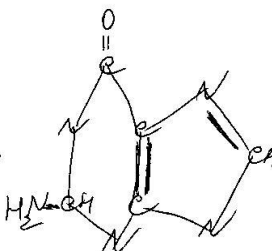
1. Структурними компонентами ДНК і РНК є нуклеотиди пуринового і піримідинового ряду.
2. Цикл АДФ-АТФ бере участь у **трансформації енергії**.
3. Залишок аденілової кислоти входить до складу **коферментів** НАД, НАДФ, ФАД, КоА. УТФ, ГТФ, ЦТФ- коферменти у реакціях переносу моносахаридних залишків.
4. Циклічні нуклеотиди цАМФ і цГМФ- посередники у передачі сигналів на внутрішньоклітинні ефекторні системи.



Пурин



Аденин (А)



Гуанин (Г)

4.2. Синтез і катаболізм пуринових нуклеотидів. Подагра. Синдром Леша-Ніхана.

ПОДАГРА → гіперурикемія → відкладення кристалів уратів у суглобах, тканинах, нирках- запалення суглобів, порушення роботи нирок, сильні болі, подагрические кризи, подагрические узлы (тофуси).

Норма сечової кислоти - 30-70 мг/л

Порушення розпаду пуринів, пов'язане з надмірною активністю ферменту **ксантиноксидази**. Лікування-препарат **алопуринол** – структурний аналог гіпоксантину, інгібітор ксантиноксидази

Синдром Леша-Ніхана:

Спадкове захворювання, зчеплене з Х-хромосомою, проявляється у хлопчиків, що супроводжується гіперурикемією. Крім симптомів, притаманних подагри, спостерігаються церебральні паралічі, порушення інтелекту.

В основі захворювання-ензімопатія ферменту **гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази**. В результаті гіпоксантин і гуанін не використовуються повторно для синтезу нуклеотидів, а повністю перетворюються на сечову кислоту



Організм може отримувати нуклеотиди з нуклеїновими кислотами з їжі або синтезувати їх **de novo**.

У кишечнику нуклеїнові кислоти їжі гідролізуються під дією нуклеаз панкреатичного соку-ДНКаз та РНКаз.

ХІХв. Вчений Мішер-вивчав поведінку лососевих риб у Рейні.

За час багатомісячного пересування річкою один з м'язів у них зникав, а статеві органи, багаті НК, і статеві клітини,- збільшувалися.

ВИСНОВОК - ці риби здатні синтезувати НК за рахунок білків і фосфатів м'язи.

Нуклеотиди людина а) отримує з їжею

б) може синтезувати з попередників.

Попередники пуринового кільця:

Гліцин- віддає у пуринове кільце атоми 4,5,7

Формільний радикал (мурав'їна кислота)- з участю ТГФК- попередник атомів 2 і 8

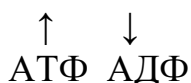
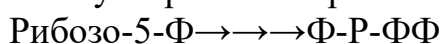
Глутамін- амідний азот- атоми 3 і 9

Аспарагинова кислота- атом 1

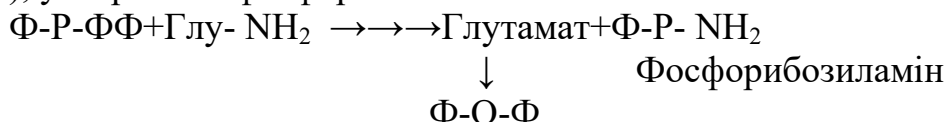
CO₂ - атом 6

Синтез починається не з пуринової основи, а відразу з нуклеотиду.

Отправною точкою синтезу слугує 5-фосфорибозил-1-пірофосфат (Ф-Р-ФФ), який утворюється з рибозо-5-Ф та АТФ:



Далі, у реакції з глутаміном Ф-Р-ФФ передає NH₂-групу (попередник атому №9), утворюючи фосфорибозиламін:



Ця реакція- об'єкт регуляції. Фермент- 5-фосфорибозилпірофосфатамідотрансфераза. Є 2 ділянки алостеричного інгібування групами кінцевих продуктів.

Далі йде ланцюг реакцій, що закінчується утворенням попередника АМФ та ГМФ- ІМФ (інозинової кислоти):

Фосфорибозиламін+глицин+АТФ→побудова 5-членного кільця, включення атомів 4,5,7

→→**включення атома 8** з мурав'їної кислоти, переніс формильного радикалу (CHO) з участю ТГФК

$\rightarrow \rightarrow + \text{глютамін} + \text{АТФ}$, включення атому азоту 3

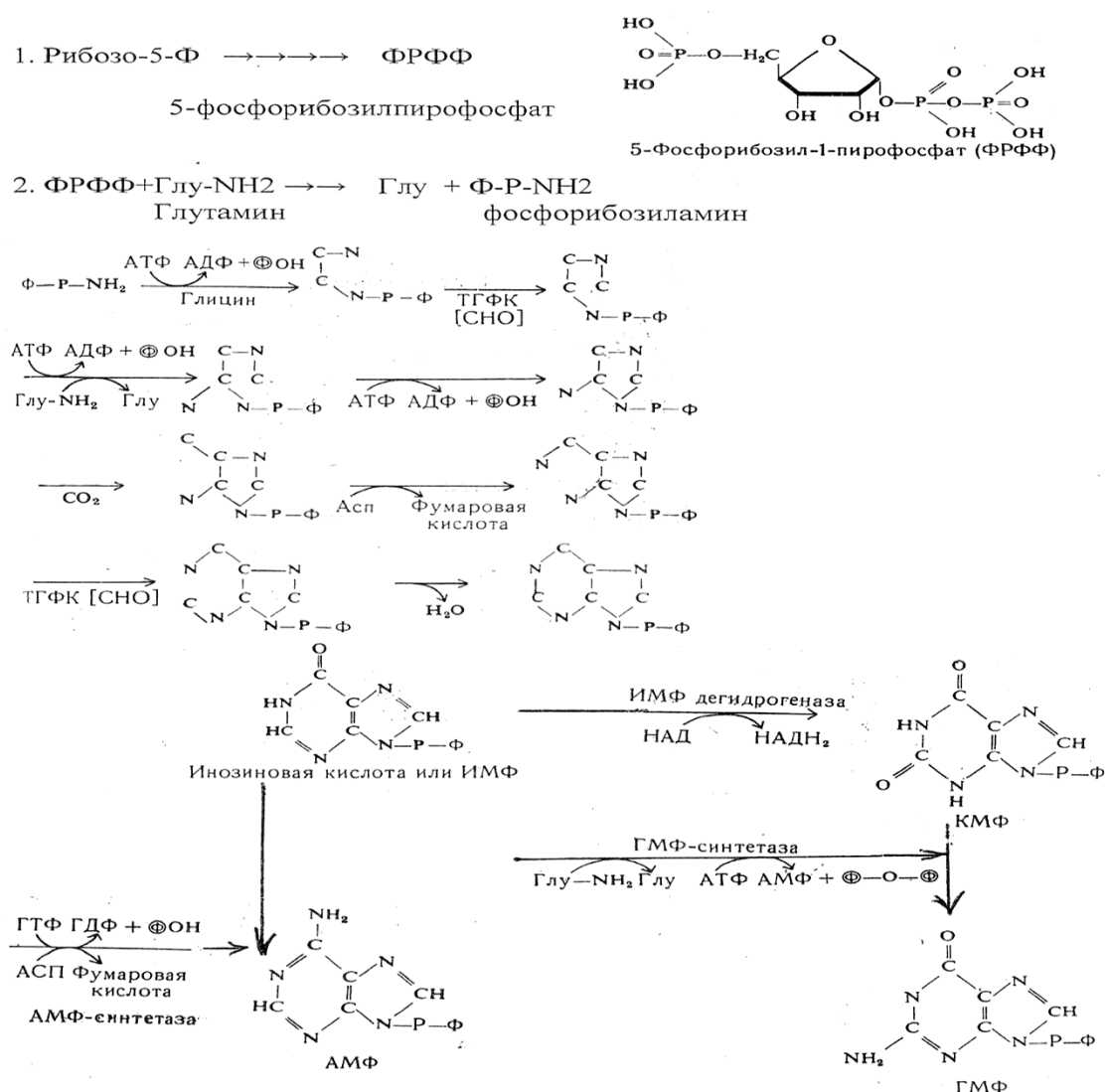
$\rightarrow \rightarrow +\text{CO}_2$, включення атому вуглеця б

→→ + аспарагінова кислота, **включення атому азоту 1**

→ включення вуглеця 2 з СНО з участю ТГФК → → → закриття 6-членного кільця → ІМФ

З ІМФ у 2 стадії утворюється ГМФ під впливом ІМФ-ДГ-зи → ГМФ-синтетази.

А в присутності **АМФ-синтетази** в результаті переамінування за рахунок аспарагінової кислоти **утворюється АМФ**.



Біосинтез пуринових нуклеотидів de novo- відбувається в печінці.

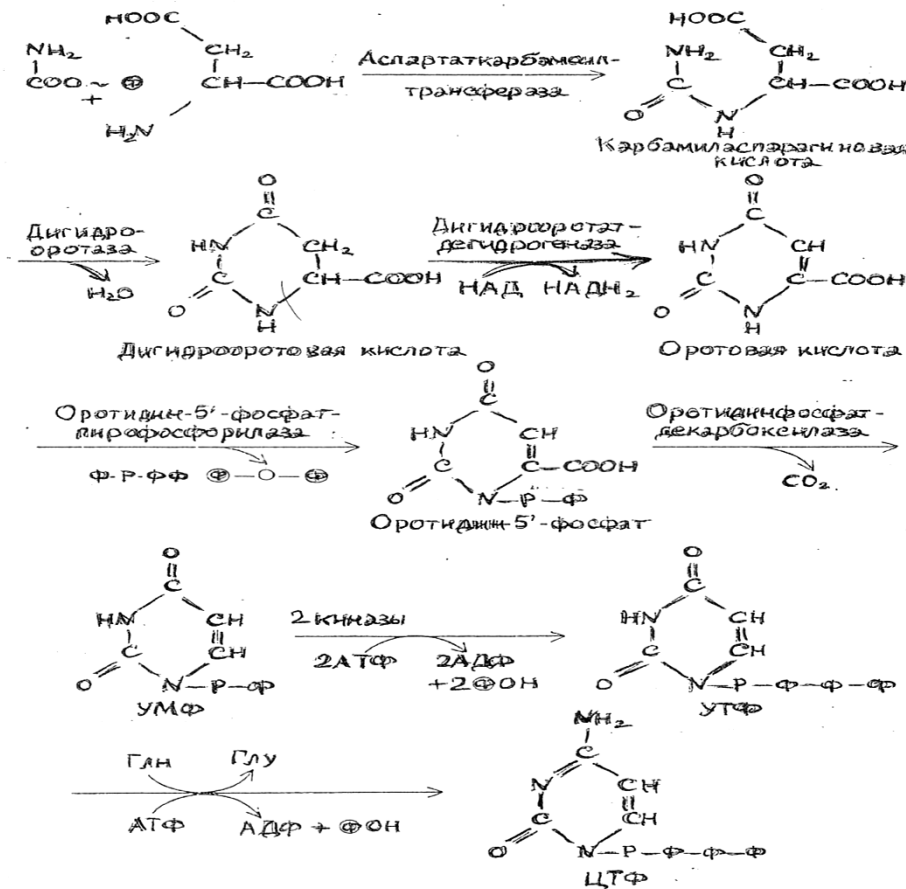
А в інших тканинах- еритроцити, лейкоцити, клітини головного мозку- відбувається синтез з «готових» вільних пуринових основ, які виходять при надходженні з їжею НК та при розпаді нуклеотидів

Сечова кислота у людини- форма виведення пуринів з організму.

У тварин (примати, плазуни)- є фермент **уріказа**-каталізує розкриття 6-членного кільця пуринової основи→ до утворення **аллантаїна**- кінцевого продукту.

У кісткових риб- фермент **аллантаїназа**- викликає розкриття ще й 5-членного кільця → до утворення **алантоїнової кислоти**-кінцевого продукту. Риби та амфібії- фермент **аллантаїказа**→до утворення **глюксілової кислоти, сечовини**

4.3. Синтез і катаболізм піримідинових нуклеотидів. Оротацидурия. Синтез тимідилових нуклеотидів. Протипухлинні ліки. Перетворення рибози на дезоксирибозу.



Один з попередників піримідинів- аспарагінова кислота- надає атоми С-4,5,6 и N- 1.

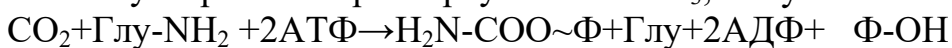
Глутамін- надає N- 3.

CO_2 - надає С-2.

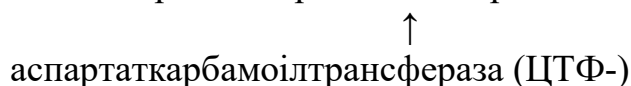
Реакції йдуть у такому порядку:

1. Біосинтез карбамоїл-Ф – каталізує фермент карбамоїлфосфатсинтетаза- регулюється АТФ+, УТФ-

Аспарагінова кислота (у цитозолі), а біосинтез сечовини- у мітохондріях. У якості субстрата використовується не NH_3 , а глутамін:



2. Карбамоїл-Ф+аспартат→карбамоїласпартат

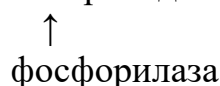


3. Замикання циклу→дигідроротова кислота

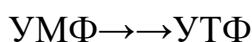
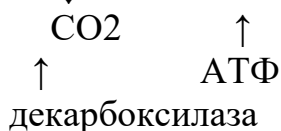


4. Дегідрування дигідрооротової кислоти→ з утворенням оротової кислоти під впливом ферменту оротатдегідрогенази

5. Оротова к-та+ Ф-Р-ФФ→оротидин-5-Ф



6. Оротидин-5-Ф→↓→УМФ→→УТФ



2 кінази, що використовують 2АТФ

Перетворення урацил→→цитозин – шляхом амінування вуглеця 2 за рахунок глутаміну

(УТФ→→ЦТФ)

Перетворення основ йде тільки на рівні трифосфатів.

Патологія обміну піримідинів- **оротацидурія**- виділення із сечею великих кількостей оротової кислоти.

Пов'язана з нестачею двох останніх ферментів синтезу УМФ-фосфорилази та декарбоксилази. Виникає нестача піримідинових нуклеотидів («**піримідиновий голод**») для синтезу нуклеїнових кислот, а оротова кислота накопичується.

Лікування- **уридин** (нуклеозид, побудований з урацилу й рибози).

Оротацидурія- може виникнути при **гіперамоніємії**, що пов'язано з **дефектом будь-якого ферменту орнітінового циклу**-багато карбамоїлфосфату, який використовується на синтез оротової кислоти більше, ніж на синтез сечовини.

Оротацидурія- може виникнути при лікуванні подагри алопуринолом через інгібування ним реакції декарбоксилювання оротидил-5-Ф.

Перетворення рибоза→→дезоксирибоза- відбувається на рівні нуклеотида:

Дезоксирибонуклеотиди-попередники ДНК-утворюються з рибонуклеотидів шляхом відновлення рибозного залишку за участю специфічної ферментної системи.

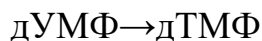
Фермент рибонуклеозидредуктазу каталізує відновлення ОН-групи

рибозного залишку у 2-го атома С.

Субстратами ферменту є дифосфати нуклеотидів.

Донором водню цієї реакції служить низькомолекулярний білок тіоредоксин, що містить SH-групи; водень використовується для відновлення кисню з OH-групи до H₂O.

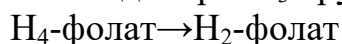
Синтез тимідилових нуклеотидів:



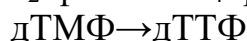
Тимідилатсинтаза

У цій реакції як кофермент використовується:

ТГФК-донор CH₃-груп



Для нової реакції необхідно:



Кінази

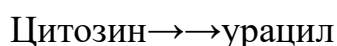
Інгібітори синтезу дТМФ-протипухлинні препарати-5-фторурацил, 5-фторафур (інгібітори тимідилатсинтази), метотрексат (інгібітор дигідрофолатредуктази)

РОЗЩЕПЛЕННЯ ПІРИМІДИНОВИХ ОСНОВ

Спочатку відбувається відщеплення рибозофосфату з подальшим окисненням піримідинів.

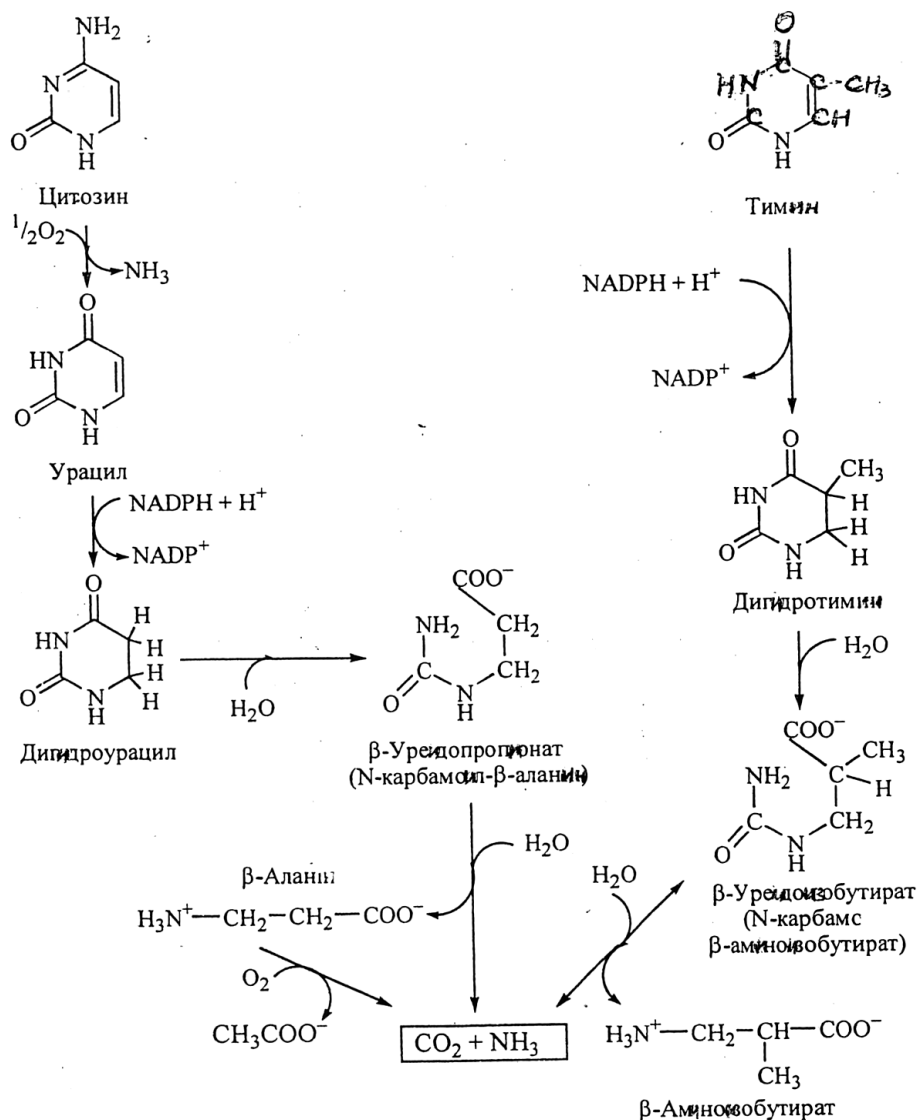
Катаболізм піримідинових азотистих основ (урацилу, цитозину, тиміну) полягає в розриві піримідинових циклів і після дезамінування та декарбоксилювання в якості продуктів утворюються - **β-аланін та β-аміноізобутират**.

У свою чергу, β-аланін H₂N-CH₂-CH₂-COOH розщеплюється до CO₂ та аміаку, а β-аміноізобутират метаболізується як розгалужена амінокислота з утворенням сукциніл-КоА.



дезамінування

При розщепленні тимідину - той же механізм



ФЕРМЕНТИ Й МЕХАНІЗМИ РЕПЛІКАЦІЇ ДНК ТА ТРАНСКРИПЦІЇ РНК. БІОСИНТЕЗ БІЛКІВ У РИБОСОМАХ. РЕГУЛЯЦІЯ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНІВ. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ МУТАЦІЙ

4.4. Ферменти і механізми реплікації ДНК. Напівконсервативний механізм реплікації. Фрагменти Оказаки.

У 1953 р. Дж. Уотсон і Ф. Крік довели, що ДНК має вигляд подвійної спіралі.

Вони запропонували модель будови ДНК, яка дозволяла пояснити механізм **подвоєння**, тобто. **реплікації**, тобто. рівного поділу між дочірніми клітинами генетичного матеріалу.

Наявність **подвійної спіралі** в ДНК-невипадково. Це дає право вважати, що один із ланцюгів ДНК може бути **матрицею** для синтезу іншого ланцюга.

Уотсон і Крік запропонували **напівконсервативний механізм реплікації**, згідно з яким материнська молекула ДНК спочатку поділяється на 2 ланцюги (розплетення ланцюгів), кожна з яких є матрицею для комплементарного синтезу "дочірніх" молекул.

Цей механізм експериментально доведено вченими **Месельсоном і**

Сталем.

Вони вирощували *E.coli* на живильному середовищі, що містить $^{14}\text{NH}_4\text{Cl}$ -легкий азот, а також на середовищі, що містить $^{15}\text{NH}_4\text{Cl}$ -важкий азот, виміряли питому щільність ДНК з кожного джерела. Клітини *E.coli*, що містять ДНК з включеним до неї важким азотом, відмивали, переносили в середовище, яке не містило ^{15}N , а після 1 циклу поділу виділили їх ДНК і визначили її щільність - вона виявилася проміжною за величиною, ніж щільність ДНК бактерій, вирощених на середовищі з ^{15}N та на середовищі без ізотопу.

У другому поколінні виходить 2 ланцюги легкі, 2 проміжні.

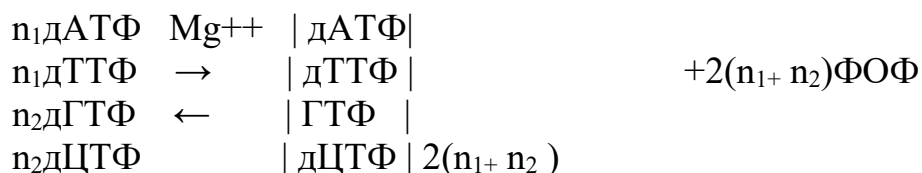
Теоретично розглядався і **консервативний механізм**, за яким “стара” материнська молекула ДНК залишається недоторканою, та якщо з вільних нуклеотидів утворюються цілком нові молекули ДНК. На основі теорії напівконсервативного механізму біосинтезу ДНК - був зроблений висновок - **ПОВИНЕН БУТИ ФЕРМЕНТ**, який каталізує синтез одного з ланцюгів ДНК з іншого ланцюга - матриці.

У 1955-1958 р.р. **Корнберг** відкрив цей фермент-ДНК-полімераза I.

Цей фермент виявився не головним, а допоміжним. Він каталізує приєднання дНМФ до затравки, вже наявного фрагмента ДНК, каталізує утворення 3',5'-фосфодіестерних зв'язків.

Робота ДНК-полімерази протікає за таких умов:

1. Субстратом є суміш 4-х дезоксинуклеозидТФ. Відсутність хоча би одного робить синтез неможливим.



2. В середовище має бути “затравка”- невелика кількість ДНК і одночасно “матриця”.

У процесі реплікації два ланцюга ДНК розкручуються і кожний з них слугує матрицею для синтезу комплементарних фрагментів ДНК, що веде **ДНК-полімераза** (істинна репліказа).

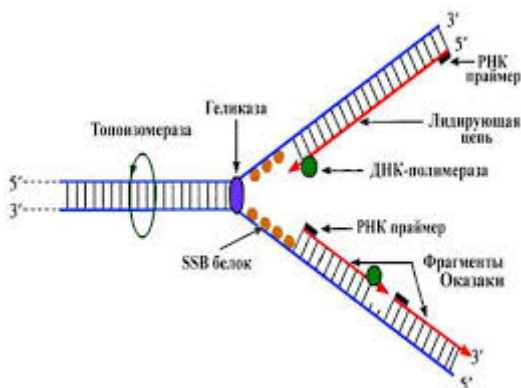
2. Синтез за принципом комплементарності завжди йде у напрямку від 5' до 3'. Синтезується ДНК такої ж структури.

У зв'язку із антипаралельністю ланцюгів ДНК (одна- 5' → 3', інша 3' → 5') одночасна реплікація комплементарних їм ланцюгів мала б іти також у протилежних напрямках (тобто 3' → 5' й 5' → 3'), відповідно.

Однак **ДНК-полімерази можуть синтезувати полідезоксирибонуклеотидний ланцюг тільки в одному напрямку: 5' → 3'.** Тоді як відбувається синтез дочірнього ланцюга на антипаралельному ланцюзі ДНК?

На це запитання відповів японський вчений **Реджі Оказакі**: синтез одного з дочірніх ланцюгів ДНК є уривчастим і відбувається у вигляді коротких (1-2 тисячі нуклеотидів) ланцюгів, які потім з'єднуються між собою.

Синтезовані фрагменти (**фрагменти Оказаки**) поєднуються між собою ДНК-лігазою.



МЕХАНІЗМ ЕЛОНГАЦІЇ ЛАНЦЮГА ДНК- заснований на утворенні нових 5' та 3'-фосфодієфірних зв'язків, які синтезуються у напрямку 5' → 3'.

З боку вільної 3'-ОН-групи кінцевого нуклеотиду ланцюга спостерігається «нуклеофільна атака»

ФЕРМЕНТИ БІОСИНТЕЗУ ДНК У ПРОКАРІОТІВ

1. ДНК-полімераза I- Мm~103 КД

Характеризується а) полімеразною активністю

б) екзонуклеазною активністю – може видаляти нуклеотид, якщо він помилково включений.

2. ДНК-полімераза II Мm~120 КД- участь у репарації ДНК

3. ДНК-полімераза III- здійснює процес елонгації ДНК у E. coli. Може каталізувати з'єднання ланцюг тисяч нуклеотидів, тобто. цей фермент багатопроеційний (багатофункційний).

ФЕРМЕНТИ БІОСИНТЕЗУ ДНК У ЕУКАРІОТІВ

Тип	Mm	Локалізація в клітці
α	250	Ядро
β	39	Ядро
γ	200	Мітохондрії
δ	170	Ядро
ϵ	260	Ядро

Це багатофункційні ферменти.

Активність α , δ , ϵ - знижується при використанні **антипухлинного антибіотика афідіколіну**, що міститься в деяких грибах.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ РЕПЛІКАЦІЇ ДНК

Оскільки молекула ДНК-це подвійна спіраль, яка може бути закручена в суперспіраль, в якій є два антипаралельні ланцюги - при реплікації молекул ДНК виникають складності.

Отже, необхідне їхнє розплетення та утворення **реплікативної вилки**.

У прокаріотів ДНК у E.coli має форму кільця ланцюжка і не має вільних кінців.

Розплетення ланцюгів ДНК відбувається за допомогою спеціальних білків:

- ферментів **топоізомераз**- каталізують розриви полінуклеотидних ланцюгів у 2-хланцюжковій ДНК, створюють умови для розплетення

- ферментів **хеліказ-розплітають** короткі ділянки ДНК, утворюючи реплікативні виделки
- **білків**, які пов'язують 1-ниткові ДНК(**SSB-білки**), протидіючи їх об'єднанню (ренатурації)
- Утворення реплікативної вилки у ДНК *E.coli* веде до виникнення **“тета”-структур** (від грец. літери θ - тета).

У ДНК еукаріотів-лінійні 2-хланцюгові молекули у складі ядерного хроматину, утворюється одночасно кілька тисяч реплікативних виделок. що сприяє реплікації цілої хромосоми.

Морфологічно реплікація одночасно у багатьох точках виглядає наявністю протягом довжини хромосоми-реплікативних бульбашок.

Утворення реплікативних (реплікаційних) бульбашок спостерігається у процесі подвоєння хромосом еукаріотів.

ЗНАЧЕННЯ АНТИПАРАЛЕЛЬНОСТІ ЛАНЦЮГІВ ДНК

Синтез 2-х дочірніх ДНК відбувається за двома різними механізмами.

Розрізняють **лідуючий** (leading) ланцюг, який утворюється шляхом безперервного нарощування нуклеотидного ланцюга в напрямку $5 \rightarrow 3$ і **ланцюг, що відстає** (lagging), що утворюється з **фрагментів Оказаки**, які синтезуються уривчасто у вигляді коротких ланцюгів (1-2 тис нуклеотидів) у напрямку $5 \rightarrow 3$, а потім зшиваються між собою.

ЕТАПИ СИНТЕЗУ ДОЧІРНИХ ЛАНЦЮГІВ ДНК

- 1) Ініціація синтезу полідезоксирибонуклеотидних ланцюгів ДНК-передують утворенню "затравних" (праймерних) ланцюгів РНК (РНК-праймерів). Беруть участь ферменти праймази.
- 2) Елонгація синтезу ДНК, яка відбувається за різними механізмами на лідуючому та відстаючому ланцюгах.

На лідуючому ланцюгу під впливом ДНК-полімерази III, яка функціонує безперервно, утворюється ланцюг ДНК від РНК-праймера до реплікативної вилки.

На ланцюгу, що відстає, спочатку під дією ДНК-полімерази III синтезуються окремі **фрагменти Оказаки**, кожен з яких починається від відповідного РНК-праймера і закінчується перед початком попереднього РНК-праймера.

Далі ДНК-полімераза I за рахунок своєї $5' \rightarrow 3'$ екзонуклеазної активності видаляє РНК-праймери. Розриви між окремими фрагментами Оказаки зшиваються ДНК-лігазою.

Взаємодія комплементарних однієї материнської, одного дочірнього ланцюгів призводить до формування двох молекул ДНК відповідно до напівконсервативного механізму.

4.5. Ферменти і механізми транскрипції у прокаріотів та еукаріотів.

Transcription- переписування-синтез РНК на ДНК-матриці

Розрізняють **кодуючий ланцюг**, з якого зчитується генетична інформація і **ланцюг, що не кодує**. Для деяких генів є один ланцюг, що кодує, для деяких - інший ланцюг у 2-ланцюжковій ДНК.

Транскрипція РНК різних класів на матричній ДНК каталізується

ферментами ДНК-залежними-РНК-полімеразами (РНК-полімеразами), які відрізняються у прокаріотів та еукаріотів.

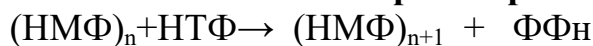
На відміну від ДНК-полімераза, РНК-полімерази здатні до самостійної ініціації синтезу полінуклеотидного ланцюга, зв'язуючись з матричною ДНК у певних ділянках-сайтах.

У прокаріотів (E. Coli) ДНК-залежна-РНК-полімераза-це олігомерний білок, складається з декількох типів субодиниць: 2α , 1β , $1\beta'$ - ці 4 протомери складають кор-фермент (core-серцевина), який зв'язується з σ - (сигма)-субодиниця в холофермент

Система транскрипції E. Coli потребує наявності:

- РНК-полімерази (холоферменту)
- 4-х нуклеозидТФ (АТФ,ГТФ,УТФ,ЦТФ)
- ДНК-матриці

Загальна схема полімеразної реакції у E. Coli:



РНК РНК-подовжена

Напрямок синтезу $5' \rightarrow 3'$

ЕТАПИ СИНТЕЗУ РНК У ПРОКАРІОТІВ

- 1) Зв'язування РНК-полімерази з ДНК-матрицею
- 2) Ініціація полірибонуклеотидного синтезу
- 3) елонгація (подовження)
- 4) термінація, закінчення синтезу РНК(первинного РНК-транскрипту)

Зв'язування РНК-полімерази з ДНК-матрицею здійснюється в специфічних ділянках геному-**промоторах** (приблизно 40 нуклеотидів) за допомогою сигма-субодиниці РНК-полімерази

- 1) ділянка TTGACA- растошована ліворуч від $5'$ -кінця на 35 нуклеотидів- з ним взаємодіє **сигма-фактор**
- 2) ТАТААТ- на 10 нуклеотидів ліворуч від точки ініціації, на цій ділянці-розплетення ниток ДНК і він стає доступним для РНК-полімерази.

ІНІЦІАЦІЯ ТРАНСКРИПЦІЇ

Починається з включення в ланцюг першого пуринового нуклеотиду-Пур- $5'$ -ФФФ.

Інгібітори транскрипції-актиноміцин Д-протираковий антибіотик-розташовується між сусідніми парами азотистих основ (Г-Ц) (процес інтеркаляції), протидіє зв'язуванню ферменту з полідезоксирibo-нуклеотидним ланцюгом.

Рифаміцин,

Рифампіцин-блокують зв'язування перших НТФ з активними центрами бета-субодиниці РНК-полімерази

ЕЛОНГАЦІЯ ТРАНСКРИПЦІЇ

Відбувається антипаралельно матричного ланцюга ДНК-від $5'$ кінця до $3'$ -кінця, в результаті відбувається розплетення ділянок 2-спіральної ДНК, що передуює дії

РНК-полімерази, утворюються 3'-5'-фосфодієфірні зв'язки, утворюється ДНК-РНК-гібрид, який складається з кодуєчого ланцюга ДНК та РНК-транскрипта.

ТЕРМІНАЦІЯ ТРАНСКРИПЦІЇ- відбувається в умовах :

- 1) **досягнення РНК-полімеразою** при її просуванні вздовж ДНК-матриці-термінуючих ділянок-специфічних для них **зворотних повторів (паліндромів)**- нагадують за будовою шпильку з AGCCCGC і UCGGGCG
- 2) **допоміжної дії специфічного білка-термінатора-ρ(ро)-фактора** викликає дисоціацію комплексу ДНК-фермент-РНК зі звільненням первинного транскрипту

У еукаріотів є 3 класи полімераз

I (A)- рибосомальна (рРНК)- у ядерці

II (B)-гетерогенна ядерна РНК-в нуклеоплазмі

III (C)- транспортна (тРНК)-5S-РНК- в нуклеоплазмі.

Під впливом РНК-полімерази II у клітинах еукаріотів утворюється **моноцистронна РНК** (у прокаріотів поліцистронна).

У еукаріотів – система сигналів транскрипції, яка утворюється з певних послідовностей ДНК у складі промотора та регуляторних білків, які контролюють активність транскрипції.

Сигнал ініціації транскрипції TATAAAAGA (розташований на відстані **32 нуклеотиду від точки початку синтезу полірибонуклеотиду**. З цією послідовністю взаємодіє РНК-полімераза II.

4.6. Процесінг первинного транскрипту. Мікро-РНК. Приклади завдань.

ПЕРВИННИЙ ТРАНСКРИПТ (гетерогенна ядерна РНК або пре-м-РНК) піддається → **ПРОЦЕСИНГУ** (дозріванню):

- **приєднання «кепу»** - специфічної нуклеотидної структури
- **приєднання «polyA»-послідовності-«хвоста»** до 3'-кінця первинного транскрипту
- **вирізання неінформативних послідовностей з пре-мРНК та зшивання кінців (сплайсинг).**

Мікро-РНК (miRNA)-малі молекули РНК, що не кодують білок, 21-нуклеотидні.

Мікро-РНК-кодується нуклеотидними послідовностями, які знаходяться **в інтронах** (ділянках ДНК, що є частиною генів, але не містять інформації про білок, що кодується).

Інтрон, що складається з 400 пар нуклеотидів, вирізається з первинного транскрипту і стає **первинною мікроРНК (pri-mi-RNA)**.

pri-mi-RNA→ «шпильку» -**pre-mi-RNA** з 70 нуклеотидів під впливом ферменту з активністю РНК-зи III (**Drosha**).

З ядра **pre-mi-RNA**→в цитоплазму→miRNA під впливом іншого ферменту з активністю РНК-ази III (**Dicer**).

Гени мікро-РНК становлять лише 1% всього геному людини, проте **регулюють функцію 1/3 всіх генів**.

Мікро-РНК-пригнічують трансляцію (біосинтез білка) на етапі ініціації або елонгації, а також можуть руйнувати специфічні транскрипти мРНК.

Виявлено порушення експресії мікро-РНК у пухлинних клітинах порівняно зі здоровими. Мікро-РНК можуть допомогти у ранній діагностиці пухлин, пухлин неясної гістоприналежності.

мРНК (іРНК) прикріплюється до рибосоми, що складається з 2-х субодиниць (еукаріоти-40S та 60S бактерії 30S та 50S).

Рибосома ковзає вздовж іРНК і з її просуванням з іРНК взаємодіють молекули аміно-ацил-тРНК.

Білковий синтез йде у 2 етапи:

1. Етап- синтез іРНК на ДНК- транскрипція
2. Етап- іРНК прикріплюється до рибосоми і сама служить матрицею для синтезу поліпептидного ланцюга.

Приклади завдань.

332. У хворого на біль у дрібних суглобах, суглоби збільшені. У сироватці крові підвищений рівень уратів. Обмін яких речовин порушується?

- А. *Пуринів
- В. Амінокислот
- С. Дисахаридів
- Д. Піримідинів
- Е. Гліцерину

315. У хворой суглоби збільшені, болючі. У крові пацієнтки підвищено рівень уратів. Як називається ця патологія?

- А. *Подагра
- В. Рахіт
- С. Скорбут
- Д. Пелагра
- Е. Карієс

284. У хлопчика зі спадковим синдромом Леша-Ніхана виявляються симптоми подагри та нервово-психічні зміни. Порушення якого метаболічного шляху зумовлює розвиток цих симптомів:

- А.*Синтезу пуринових нуклеотидів з вільних основ
- В. Синтезу пуринових основ з амінокислот
- С. Синтезу піримідинових основ з амінокислот
- Д. Розпаду пуринових основ
- Е. Розпаду піримідинових основ

122. На прийом до терапевта прийшов чоловік 37 років зі скаргами на періодичні інтенсивні болючі напади в суглобах великого пальця стопи та їх припухлість. При аналізі сечі встановлено її різко кислий характер та рожеве фарбування. З наявністю яких речовин у сечі можуть бути пов'язані ці зміни?

- А. Амонійні солі
- В. *Солі сечової кислоти
- С. Хлориди
- Д. Фосфат кальцію
- Е. Сульфат магнію

4.7. Генетичний код та його властивості.

Генетичний (біологічний) код - це сукупність знаків, символів та системи правил, алгоритмів, згідно з якими структурна інформація, яка міститься в нуклеїнових кислотах, може бути трансформована в специфічну первинну структуру поліпептидів, що визначає всі біологічні властивості білкових молекул.

1954- Г. Гамов-триплетна теорія

1961- Ніренберг-використовував безклітинну систему *E.coli*, поліуридилову кислоту як матрицю мРНК поліуридилової кислоти-синтез монотонного поліпептиду-полі-фен-алу.

Использование полиА- полилизин

Встановлено 64 комбінації

61- смисловий кодон

3 - безсенсові кодони (нонсенс-кодони) - UAA, UAG, UGA - роль сигналів термінації трансляції

ВЛАСТИВОСТІ ГЕНЕТИЧНОГО КОДУ

1. Універсальність (для вірусів, бактерій та вищих організмів).
2. Односпрямованість-інформативний тільки при зчитуванні зліва направо (від 5' до 3').
3. Безперервність- порядок зчитування безперервний, немає «розділових» знаків між кодонами.
4. Неперекриваність – після зчитування інформації з одного триплету «рамка зчитування» переходить праворуч відразу на 3 нуклеотиди.
5. Виродженість - кожна амінокислота кодується не одним, а декількома кодонами, наприклад, тирозин - UCU, UAC.

Матрична РНК-мРНК (іРНК) прикріплюється до рибосоми, що складається з 2-х субодиниць (еукаріоти-40S і 60S бактерії 30S і 50S).

Рибосома ковзає вздовж іРНК і з її просування з іРНК взаємодіють молекули аміно-ацил-тРНК.

4.8.Рибосомальна білок-синтезуюча система. Трансляція. Процесінг пептидних ланцюгів.

1. Рибосом
2. мРНК
3. α -L-амінокислоти- 20ак
4. т-РНК- виконують роль адапторів у процесі трансляції, взаємодіючи з кодонами мРНК та певними амінокислотами.

5. аатРНК-синтетази (АРСази)
6. Регуляторні білки-ініціації IF, термінації-RF, елонгації-EF
7. Коферменти (АТФ,ГТФ)

Транспортна РНК- з'єднує 2 інформаційних потоку-нуклеотидний і амінокислотний.

Розпізнавання-рекогніція- відбувається в 2 етапи, каталізується ферментами-аміноацил-тРНК-синтетазами.

Взаємодія тРНК з ак:

1. Активація амінокислоти за допомогою АТФ, що призводить до утворення аміноациладенілату
2. Утворення аміноацил-тРНК (аат-РНК)

ЕТАПИ Й МЕХАНІЗМИ ТРАНСЛЯЦІЇ :

1. Ініціація трансляції
2. Елонгація
3. Термінація

Ініціюючий комплекс:

2 субодиниці рибосоми, м-РНК, мет-т-РНК, білкові фактори ініціації (eIF).

GmTF-5'-7-метилгуанозин-трифосфат (кеп)

(А)n-поліаденілатний «хвіст» м-РНК

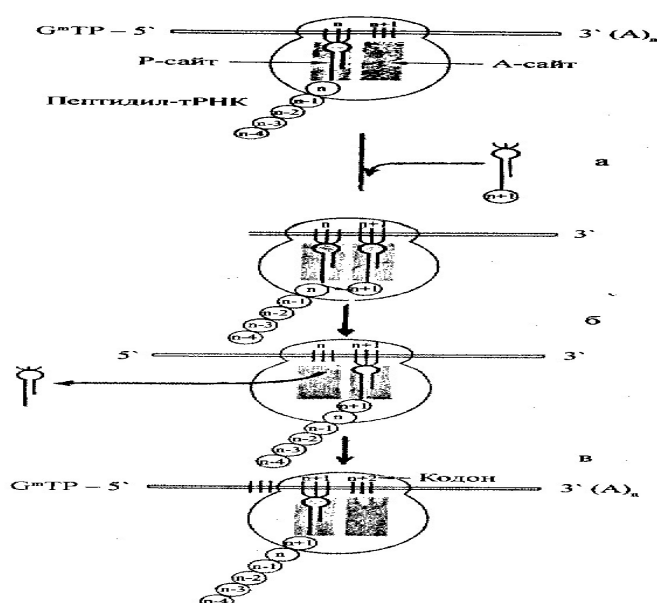
Ініціюючий кодон AUG- відповідає за таблицею генетичного коду метіоніну

Механізм контролю трансляції - модифікація білкового фактора ініціації трансляції з IF-2, який - у 2-х формах - дефосфорильована (акт) і фосфорильована (неакт.) - За допомогою цАМФ-системи

Вплив на трансляцію фізіологічно активних сполук

Антибіотики:

1. Інгібітори ініціації – стрептоміцин, ауринтрикарбоксилова кислота
 2. Інгібітори елонгації-еритроміцин, аміцетин
 3. Інгібітори термінації - анізоміцин, хлорамфенікол, еритроміцин
- Інтерферони** - синтезуються в лімфоїдній тканині шляхом фосфорилування клітинних факторів ініціації - протипухлинні засоби



ПРОЦЕС ТРАНСЛЯЦІЇ У КЛІТИНАХ ЕУКАРІОТІВ

1. Ініціація трансляції

Необхідно утворення ініціюючого комплексу:

- субодиниці рибосоми 40s і 60s рибосоми, А-сайт, П-сайт
- м-РНК – має 7-метилгуанозиновий «кеп» на 5'-кінці, який зв'язується з рибосомою так, щоб навпроти П-сайту був кодон AUG, який за таблицею генетичного коду відповідає метіоніну.

- мет-РНК- її зв'язування з 40s вимагає фактора ініціації eIF-2

У прокаріотів-формілметіонін

Утворення 80s вимагає ще інших факторів ініціації -3, -4C, -6.

- коферменти ГТФ та АТФ.

2. Елонгація поліпептидного ланцюга

Складається в утворенні пептидних зв'язків між аstatками через т-РНК з А- та П-сайтами транслуючої рибосоми. (n+1) амінокислота відповідає за генетичним кодом кодону матричної РНК (мРНК), який послідовно йде за ініціувальним (AUG)-кодоном.

Пептидилтрансферазна реакція- утворення пептидного зв'язку між першою амінокислотою метіоніном (ініціюючою амінокислотою), і другий амінокислотою, пов'язаними відповідно з П-і А-сайтами, що каталізується ферментом пептидилтрансферазою (пов'язана з 60S-суб'єдицею у еукаріотів і з 50S- у прокаріотів. У ході цієї реакції відбувається перенесення пептидного фрагмента (який пов'язаний через т-РНК з П-сайтом) на амінокислоту, яка пов'язана через т-РНК з А-сайтом таким чином, що в результаті реакції новий пептид, який утворився, залишається пов'язаним з А -сайтом рибосоми. Транспортна РНК (т-РНК), яка спочатку була пов'язана з П-сайтом,- звільняється.

Реакція транслокації

Після утворення пептидного зв'язку відбувається переміщення подовженого пептиду, з'єднаного з т-РНК (пептидил-т-РНК) А-сайту в П-сайт-**процес транслокації**. Одночасно відбувається переміщення рибосоми на 1 триплет праворуч. В результаті цього навпроти А-сайту рибосоми розміщується новий

кодон (n+2), який відповідає новій (n+2) амінокислоті. У транслокації бере участь білковий фактор елонгації eEF-2.

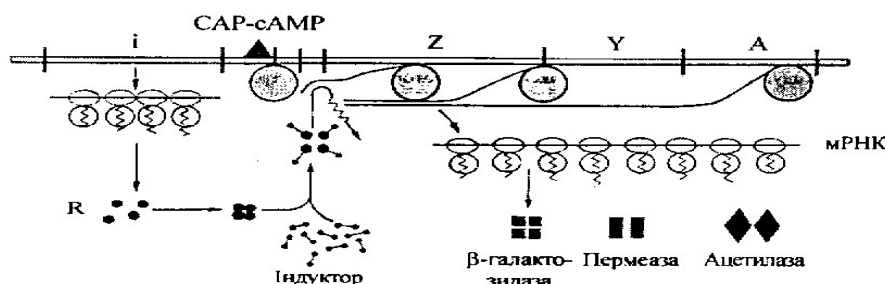
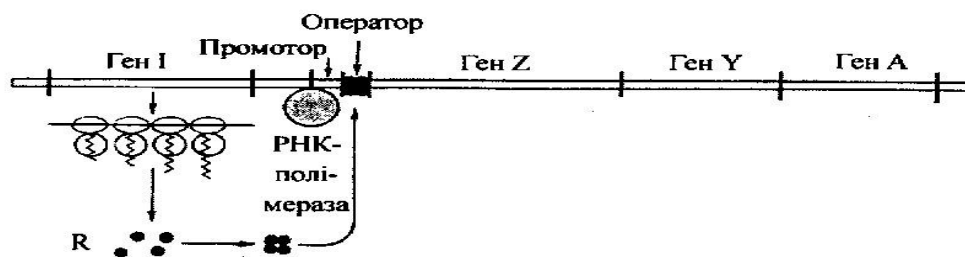
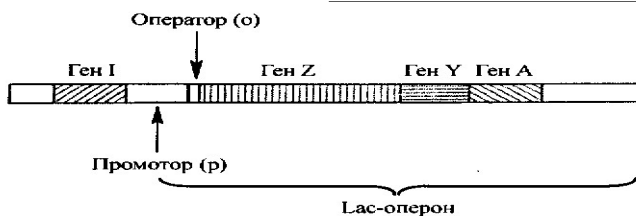
Енергетичні потреби транслокації забезпечуються ГТФ-азною реакцією-реакцією розщеплення ГТФ.

3. Термінація (припинення) трансляції-настає при появі кодонів термінації UAA, UAG, UGA в А-сайті, відбувається гідроліз зв'язку між пептидом і тРНК А-сайту, звільнення пептиду та дисоціація субодиниць рибосоми.

ПОСТТРАНСЛЯЦІЙНА МОДИФІКАЦІЯ ПЕПТИДНИХ ЛАНЦЮГІВ (ПРОЦЕСИНГ)

1. Видалення метіоніну (у еукаріотів) та формілметіоніну (у прокаріотів).
2. Модифікація ОН, NH₂, COOH-груп-фосфорилування, карбоксилування, ацетилювання та ін.
3. Приєднання до пептидів простетичних груп-вуглеводів (глікозилування), гема, коферментів (флавінових нуклеотидів, порфіринів).
4. Хімічна модифікація ковалентної основи амінокислотних залишків, наприклад, фактор ініціації еукаріотів eIF2-перетворення гістидину в іншу амінокислоту.

4.9. Регуляція експресії генів (LAC-оперон, генетичні рекомбінації, ампліфікація генів, мутації). Пігментна ксеродерма.



(Губський Ю.І., 2000).

Теорія регуляції експресії генів створена вченими Ф.Жакобом і Ж.Моно (1961) з прикладу Лас-оперона- комплексу генетичних елементів, що відповідає за координований синтез групи функціонально пов'язаних ферментних білків.

Е.Солі може використовувати **глюкозу**. Але якщо у живильному середовищі глюкози мало чи ні, то Е.Солі може використовувати **лактозу**. Для цього необхідно активувати біосинтез ферменту **бета-галактозидази**, який каталізує реакцію розщеплення дисахариду лактози на глюкозу та галактозу, а також ще двох ферментів метаболізму лактози- **бета-галактозидпермеази та бета-галактозидтрансацилази**. Синтез цих ферментів перебуває під контролем оперону комплексу генетичних елементів, які відповідають за координований синтез групи функціонально пов'язаних ферментних білків.

Оперон включає:

- **структурні гени (Z,Y,A)**, які несуть інформацію про первинну структуру кожного із трьох ферментів.

- **контрольні сайти:**

а) промотор (р)-ділянка ДНК, яка первинно взаємодіє з РНК-полімеразою; тут же міститься ділянка, з якою взаємодіє CAP-білок-активатор катаболітичних генів, який контролює зв'язування РНК-полімерази з промотором

б) оператор (о)-ділянка ДНК, з якою може специфічно зв'язуватися **білок-репресор**. Оператор примикає до структурних генів, яке зв'язування з репресором протидіє зчитуванню РНК-полімеразою інформації зі структурних генів оперону. **Регуляторний ген (І)** – відповідає за синтез білків-репресорів, які блокують зчитування інформації зі структурних генів оперону.

Взаємодія індуктора (лактози) з репресором викликає конформаційні зміни в молекулі білка-репресора та втрату їм здатності взаємодіяти з ділянкою ДНК та гальмувати зчитування.

Зв'язування РНК-полімерази з промотором та ініціація транскрипції можливі лише за умови утворення **комплексу між CAP та цАМФ** та з'єднання цього комплексу з певною ділянкою промотору. Це показує приклад позитивного контролю зчитування інформації зі структурних генів Лас-оперону.

У еукаріотів, крім механізмів регулювання експресії генів, виробилися специфічні **молекулярні процеси регулювання**:

- 1) **на рівні структурної організації** геному-за рахунок існування специфічних нуклеотидних послідовностей, рекомбінації генів, ампліфікації генів;
- 2) **на рівні транскрипції**- за рахунок її посилення та ослаблення (енхансори та атенуатори), а також посттранскрипційної модифікації іРНК;
- 3) **на рівні трансляції**- за рахунок ковалентної модифікації білкових факторів трансляції (наприклад, фосфорилування-дефосфорилування).

Особливістю молекулярної організації ДНК **еукаріотів** є наявність **екзонів** (ділянок геному, які несуть інформацію про структуру білків) та **інтронів** (що не несуть інформацію про структуру білків, «мовчазних» фрагментів).

До складу нуклеосом хроматину входять гістонові та негістонові білки, які

піддаються процесам посттрансляційної модифікації (ацетилювання, фосфорилювання, метилювання, глікозилювання, АДФ-рибозилування), що змінює їх хімічні властивості. Це також є одним із біохімічних механізмів контролю експресії генів.

В організації геному клітин важливе місце належить **генетичним рекомбінаціям**-обмін фрагментами ДНК між різними генами або об'єднання генів з різних біологічних джерел з утворенням нових хромосомних структур, здатних до реплікації, транскрипції, трансляції. У прокаріотів зустрічаються такі види рекомбінацій як:

- а) **трансформація** (включення до ДНК реципієнта фрагмента ДНК з донорної загиблої клітини;
- б) **трансдукція** (перенесення бактеріофагом фрагмента ДНК-інфікованої клітини до ДНК іншого реципієнта
- в) **кон'югація** (перенесення фрагмента ДНК з донорної на реципієнтну клітину.

Процес переміщення (транслокації) генів або груп генів в інше місце геному спостерігаються в генах В-лімфоцитів, які кодують утворення імуноглобулінів.

В організації геному клітин важливе місце належить **ампліфікації генів**-процесу збільшення кількості копій відповідних генів, що використовується в ПЛР-полімеразної ланцюгової реакції.

Прикладом ампліфікації є ампліфікація металотіонеїнового гена (металлотіонеїн-білок, що зв'язує іони важких металів усі, крім ртуті, міді, цинку та кадмію).

Прикладом ампліфікації є ампліфікація гена дигідрофолатредуктази (яка перетворює дигідрофолат на тетрагідрофолат), що спостерігається в **хіміотерапії пухлин метотрексатом**, що інгібує активність дигідрофолатредуктази, що призводить до порушення синтезу нуклеїнових кислот.

Зміна спадкових властивостей через **кількісні та якісні зміни в генотипі організму** носить назву **мутація**.

Мутації діляться на **геномні** (зміна кількості набору хромосом), **хромосомні** (структурні зміни певних хромосом – хромосомні аберації) і **точкові** (зміни у структурі геному - порушення послідовності нуклеотидів у первинної структурі ДНК).

У числі **хромосомних мутацій** зустрічаються **транспозиції** (перенесення фрагмента ДНК в іншу ділянку тієї ж хромосоми), **транслокації** (перенесення ділянки однієї хромосоми на іншу), **інверсії** (зміна в певній ділянці хромосоми послідовності генів на іншу, зворотну послідовність, **делеції** (випадання фрагментів ДНК), **дуплікації** (подвоєння деяких ділянок хромосом).

Серед точкових мутацій зустрічаються:

- **заміна нуклеотидів (транзиція** - заміна однієї пуринової основи на іншу)
- **трансверзії** (заміна одного типу азотистої основи на інше)
- **випадання** (делеції)
- **вставки** додаткових азотистих основ

Мутації викликаються дією різних хімічних, фізичних та біологічних

факторів або внаслідок відхилень у роботі ДНК-полімераз на етапі реплікації ДНК.

Поширеною мутацією є **мутація в результаті дії УФ-променів-утворення ковалентних зв'язків між залишками тиміну**, розташованими в одному ланцюгу. Утворюються **тімінові димери**, які заважають нормальному просуванню ДНК-полімераз під час реплікації та сприяють припиненню синтезу ДНК.

Порушення ферментативного процесу репарації УФ-індукованих ушкоджень ДНК призводить у людини до виникнення захворювання **пігментної ксеродерми**. Шкіра хворих дуже чутлива до дії сонячного світла, що може спричинити рак шкіри. Найчастіше це захворювання **пов'язане із спадковим порушенням синтезу УФ-специфічної ендонуклеази**.

4.10. Генна інженерія -технологія рекомбінантних ДНК-виділення з клітин індивідуальної ДНК та цілеспрямована маніпуляція з її молекулами, а саме-**одержання молекулярних химер**, тобто. молекул, сформованих із фрагментів ДНК різних біологічних видів.

Біомедичне значення методів генної інженерії:

1. **Отримання нових генотипів** (фенотипів) організмів шляхом трансплантації гена одного організму до генотипу іншого. Наприклад, створення нових мікроорганізмів, що не існують у природі, які здатні синтезувати корисні для людини білки або лікарські засоби (інтерферони, інсулін, вакцину проти гепатиту В).
2. **Генна терапія**-використання генних трансплантацій для лікування спадкових захворювань

Технологія трансплантації генів:

1. Отримання в чистому вигляді, у формі ізольованого фрагмента ДНК, гена з певними властивостями (тобто такого, що кодує синтез необхідного ферменту, гормону і.т.д.).
2. Конструювання рекомбінантної (гібридної, химерної) молекули ДНК.
3. Введення рекомбінантної ДНК всередину реципієнтної бактеріальної клітини (тобто такої, в якій відбуватиметься реплікація, клонування необхідного гена.
4. Клонування рекомбінантної ДНК

4.11. Приклади клінічних завдань до розділу «Молекулярна біологія».

406. У клінічній практиці знайшли широке застосування антибіотики, що є інгібіторами синтезу нуклеїнових кислот та білка. Яку реакцію чи процес із наведених нижче гальмує тетрациклін?

- А. Елонгацію поліпептидного ланцюга у прокаріотів та еукаріотів.
- В. Ініціацію трансляції у прокаріотів.
- С. Зв'язування аміно-ацил-тРНК в А-центрі рибосом прокаріотів *
- Д. Ініціацію транскрипції у прокаріотів.
- Е. Пептиділтрансферазну реакцію процесу трансляції у прокаріотів.

409. Дитині віком до 1 року зробили щеплення проти кору, що супроводжується синтезом в організмі відповідних антитіл. Які особливості структурної організації геному еукаріотів забезпечують можливість синтезу великої кількості індивідуальних імуноглобулінів?

- А. Генетичні рекомбінації *
- В. Послідовності, що повторюються.
- С. Ковалентна модифікація гістонів.
- Д. Ампліфікація генів.
- Е. Ковалентна модифікація негістонових білків

410. Водій, ремонтуючи автомобіль, ковтнув бензин, що містить тетраетилсвинець. Яка захисна реакція в організмі збільшує частоту транскрипції металлотіонеїнового гена? Яка особливість структурної організації геному людини забезпечує детоксикацію організму від іонів важких металів?

- А. Делеція.
- В. Трансдукція.
- С. Генетична рекомбінація.
- Д. Ампліфікація генів *
- Е. Ковалентна модифікація.

411. Хворому з бешиховим запаленням лікар призначив еритроміцин, який зв'язується з 50S-субодиницею рибосом і блокує транслоказу. Гальмування синтезу білка у прокаріотів еритроміцином відбувається на стадії:

- А. Елонгації *
- В. Термінації.
- С. Активації амінокислот.
- Д. Посттрансляційної модифікації білків.
- Е. Ініціації.

412. Працівниця хімічного підприємства внаслідок порушення правил безпеки роботи зазнала дії азотистої кислоти та нітритів, які спричиняють дезамінування цитозину в молекулі ДНК. Який фермент запускає ланцюг репараційних процесів?

- А. ЦТФ-синтетаза.
- В. ДНК-залежна-РНК-полімераза.
- С. Урацил-ДНК-глікозидаза*
- Д. Аміно-ацил-тРНК-синтетаза.
- Е. Глюкозо-6-Ф-дегідрогеназа.

413. Дитина 3 років страждає на розумову відсталість і важку форму мегалобластичної анемії, стійку до лікування вітаміном В12 і фолієвої кислоти. У сечі виявлено кристали оротової кислоти. Порушенням синтезу яких речовин зумовлена мегалобластична анемія?

- А. Пуринових нуклеотидів

- В. ЦТФ
- С. АТФ
- Д. Пиримідинових нуклеотидів*
- Е. ГТФ

414. Дитина 10 років із спадково обумовленою ксеродермою, пов'язаною з недостатністю УФ-специфічної ендонуклеази, страждає на підвищену чутливість шкіри до сонячного світла. Які процеси порушені в організмі дитини?

- А. Репарація ДНК*
- В. Транскрипція
- С. Реплікація ДНК
- Д. Процесінг м-РНК
- Е. Трансляція

4.12. Біохімічні і молекулярно-біологічні механізми дії гормонів. Шляхи передавання сигналу. Класифікація гормонів. Рецептори. Типи взаємодії між залозами внутрішньої секреції.

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ-наука, що вивчає роль ендокринних залоз в організмі
ГОРМОНИ-біологічно активні речовини, що виділяються ендокринними органами або клітинами, беруть участь в регуляції різних функцій в організмі

ЕНДОКРИННІ ЗАЛОЗИ- спеціалізовані органи або групи клітин, головною функцією яких є вироблення й виділення у внутрішнє середовище організму специфічних біологічно активних речовин.

ТЕРМІНОЛОГІЯ

“**hormao**”(грец.)- збуджую, активую.

Не мають вивідних проток

“**endon**”(грец.)- всередині, глибинний.

Клітини, що виділяють гормони:

- є в гіпоталамусі (підбугрова область проміжного мозку)
- є в слизовій оболонці ШКТ (ентеринова система);
- є в печінці та нирках - клітинні групи, що виділяють у кров речовини, що регулюють судинний тонус, еритропоез
- ренин-ангіотензинова система;

Гормони відносяться до **БІОРЕГУЛЯТОРІВ**.

Для них характерна **інформаційна функція**, спрямована на контроль, регуляцію, модуляцію метаболізму чутливих біоструктур.

Реалізація ефекту дії гормону здійснюється в **МІШЕНЯХ** – клітинах, тканинах, органах (гормонокомпетентні структури) залежно від ступеня впливу гормону.

Основне призначення гормонів-регуляція обміну речовин, що пристосовує

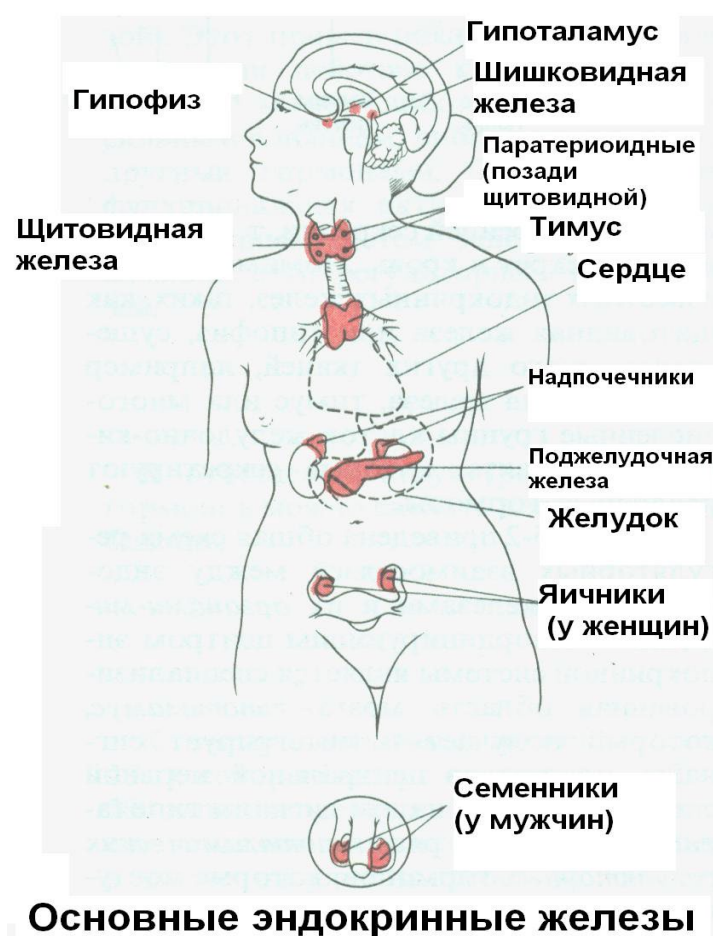
організм до умов існування. Вплив на зростання, диференціювання, розмноження.

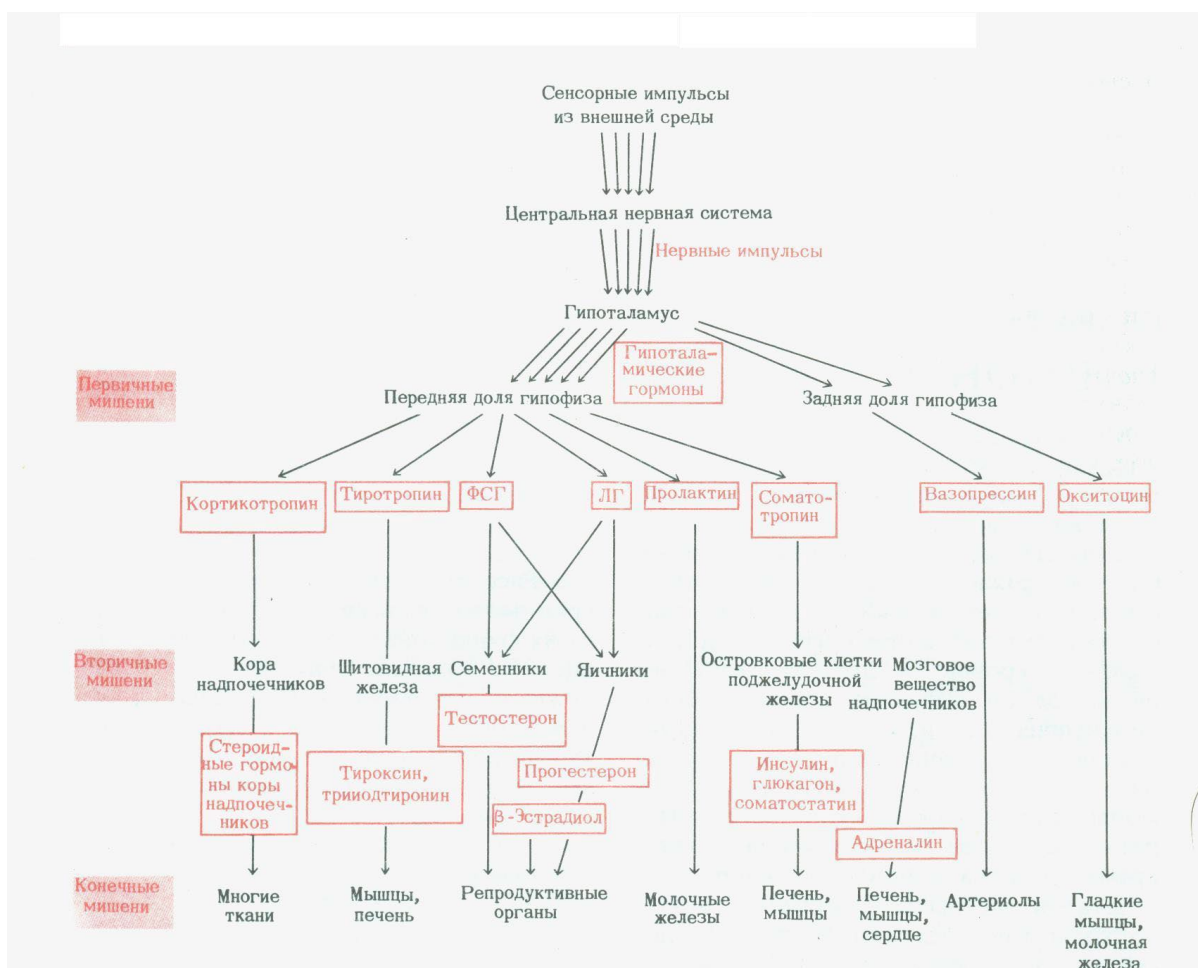
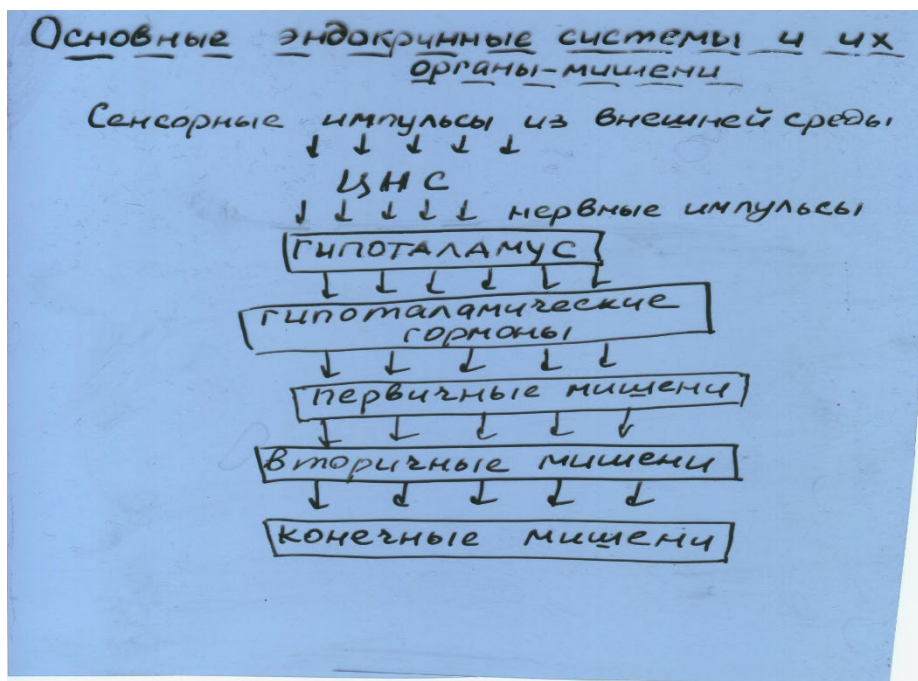
Ендокринні залози характеризуються малими розмірами

Гормони - дуже активні речовини.

Наприклад, потреба населення усієї земної кулі в “гормоні дії” - адреналіні може бути покрита 15-20 грамами цієї речовини.

Всі залози внутрішньої секреції тісно пов'язані в єдину **ендокринну систему** механізмами прямого та зворотного зв'язку. Функції ендокринних залоз, своєю чергою, залежить від ЦНС.

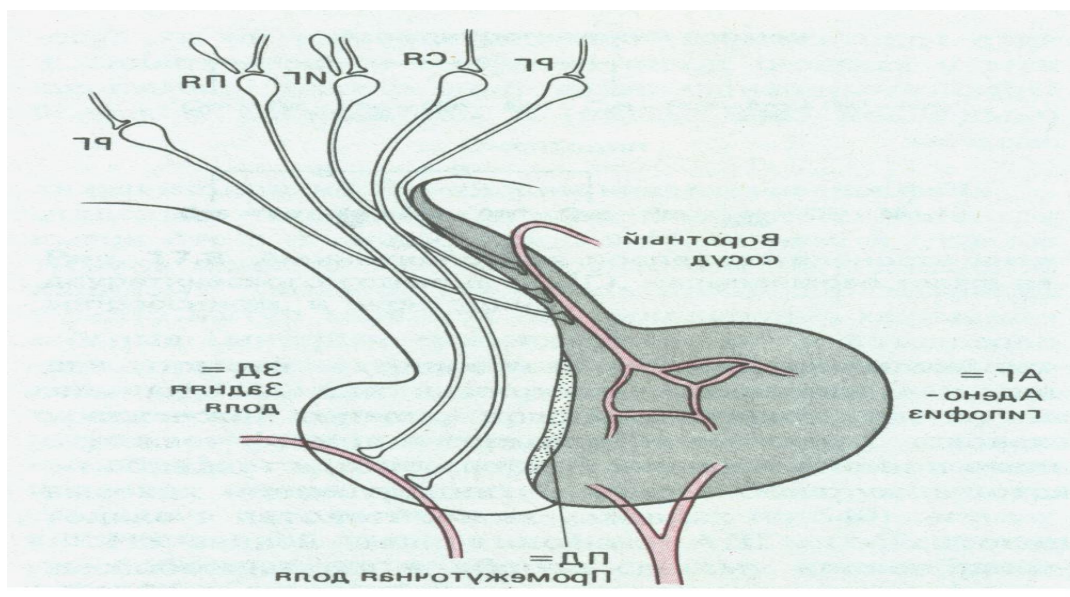




(Ленінджер, 1985)

Координуючим центром ендокринної системи є гіпоталамус. Він інтегрує сигнали, що йдуть із ЦНС.

У відповідь на ці сигнали він виділяє гіпоталамічні гормони, які надходять у передню частку гіпофіза.

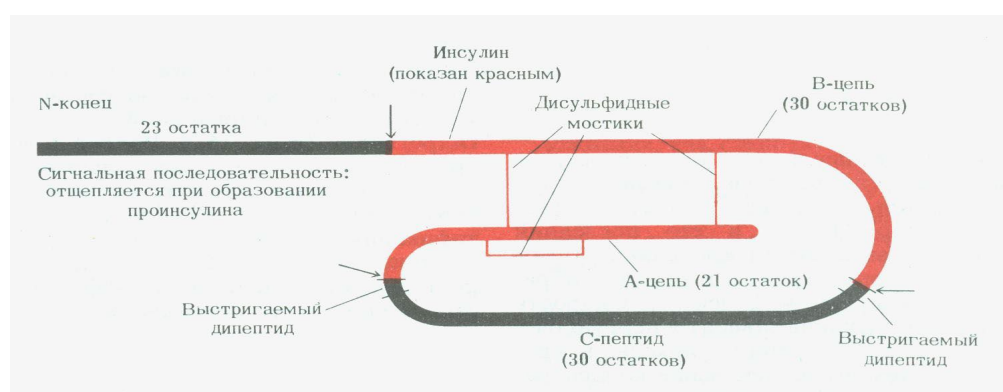


Кожен гіпоталамічний гормон регулює секрецію будь-якого гормону передньої частки гіпофіза.

Одні гіпоталамічні гормони-**ліберини**-стимулюють секрецію даного гормону гіпофізом, інші-**статини**-гальмують.

У разі стимуляції аденогіпофіз виділяє гормони, які виділяються в кров і досягають ендокринних залоз наступного рангу, а саме кори надниркових залоз, ендокринних клітин ПЩЗ, ЩЗ, яєчників або насінників.

Внаслідок цього залози **починають виділяти власні гормони**, які зі струмом крові потрапляють на рецептори гормонів, розташовані на поверхні або всередині клітин тих тканин, які є кінцевими мішенями.



Препроформа. Інсулін.

Біосинтез – відбувається в рибосомах В-клітин ПЩЗ у вигляді препрогормону, який перетворюється на прогормон, а потім – на зрілий гормон шляхом обмеженого протеолізу в апараті Гольджі.

Викид гормону відбувається під впливом підвищення рівня глюкози в

крові понад норму (3,3-5,5 ммоль/л) - це стимул до викиду.

Інсулін призводить до зниження глюкози в крові за рахунок впливу на обмін вуглеводів та пов'язаний з ним обмін ліпідів та амінокислот
ІНСУЛІН → на вуглеводний обмін

ІНСУЛІН → на ліпідний обмін

ІНСУЛІН → на обмін АК та білків

ІНСУЛІН → на процеси клітинного росту та проліферації

Тирозинкіназний рецептор – для інсуліну

Поєднує в собі властивості 1)рецептора (зв'язує гормон 2) трансдуктора 3) фермента

За своєю молекулярною організацією рецептор інсуліну-гетеродимер з α та β -субодиниць, пов'язаних –S-S-містками, $\alpha\beta\alpha\beta$, обидві субодиниці гліколізовані.

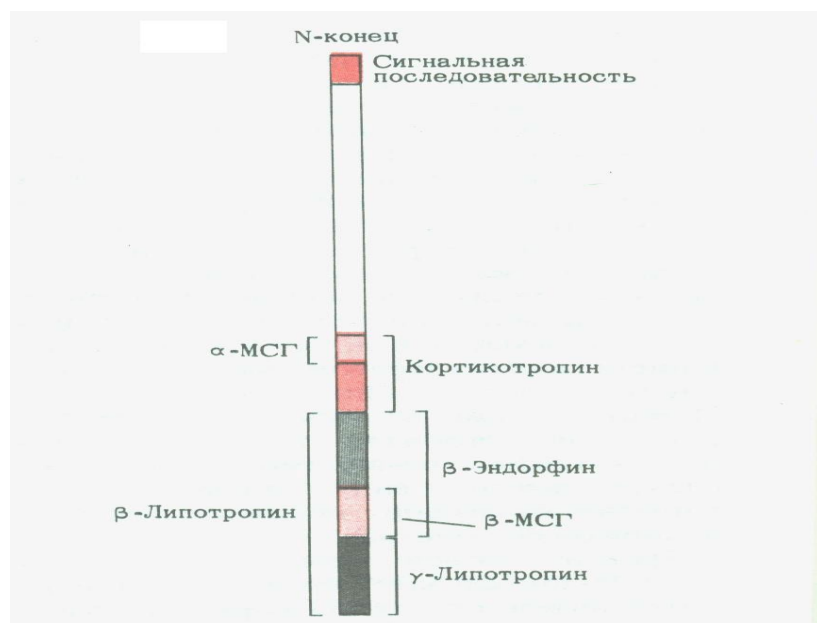
Деякі ОНКОБІЛКИ (sis, scr, erbB, abl-продукти онкогенів- близькі за будовою до тирозинкіназного рецептора (подібні ак-послідовності)

ГЛЮКАГОН- контррегулярний гормон- 29 аа

Синтез- в А- клітинах ПЩЗ

У процесі синтезу білкових та пептидних гормонів утворюються не лише самі гормони, а й додаткові пептиди.

Проопіомеланокортин (**ПОМК**).



Класифікація гормонів.

Залежно від хімічної будови:

а) білково-пептидної природи (гормони гіпофіза, гіпоталамуса, підшлункової залози та ін.)

б) похідні амінокислот (адреналін, гормони щитоподібної залози)

в) похідні жирних кислот (простагландини) -місцеві або тканинні гормони--

мають паракринну дію

г) стероїдні гормони- похідні холестеролу (гормони кори надниркові, жіночі та чоловічі статеві гормони).



Особливості дії гормонів на органи та тканини

- а) висока біологічна активність
- б) специфічність
- в) дистантність дії
- г) секретованість

Тривалість розпаду гормонів-в межах від декількох хвилин до декількох годин.
Повна хімічна деградація гормонів-в печінці шляхом дезамінування та метилювання

Гормони кон'югуються з глюкуроною або сірчаною кислотами, що призводить до підвищення їх розчинності та забезпечує виведення їх через нирки.

Частина гормонів надходить у жовч і виводиться через кишечник.

Виведення гормонів становить практичний інтерес для визначення функціональної активності ендокринних залоз, для **діагностики** ендокринних розладів.

Механізми дії гормонів

Головна умова здійснення всіх ендокринних функцій- є присутність у клітинах-мішенях **специфічних рецепторів**, що дозволяють зчитувати інформацію, закодовану в гормоні.

При взаємодії гормону з рецептором, що знаходиться в цитоплазмі, в ядрі або на поверхні плазматичної мембрани, утворюється **гормон-рецепторний комплекс** - усередині клітини або її поверхні.

Регуляторна дія гормону на обмін речовин реалізується **через механізми активації або інгібування ферментів**.

Зокрема, в основі механізму активації адреналіном розпаду глікогену в печінці лежить дія гормону на аденілатциклазу, під впливом якої утворюється цАМФ та активується протеїнкіназа, яка у свою чергу активує фермент фосфорилазу глікогену.

Гормон-рецепторний комплекс, що утворюється всередині клітини, може впливати на експресію генетичної інформації, тобто. сам впливає на геном і в результаті на процеси синтезу в клітині. Таким чином, **гормон-рецепторний комплекс може індукувати або пригнічувати синтез білка.**

Інакше діє гормон-рецепторний комплекс, що утворюється на поверхні клітини. Взаємодія гормону з рецептором, локалізованим **на плазматичній мембрані**, впливає на активність клітини за допомогою складного біохімічного механізму за участю **вторинного посередника** всередині клітини.

Найбільш відомим прикладом активації вторинного посередника є утворення цАМФ з АТФ.

До речовин, здатних діяти як вторинні посередники, відносяться **цГМФ, кальмодулін і фосфоінозитол**. У разі цих сполук високоспецифічна дія гормон-рецепторного комплексу на клітину опосередкована неспецифічним внутрішньоклітинним механізмом-освітою одного або кількох вторинних посередників.

Дія стероїдних гормонів є більш кардинальним- воно проявляється на рівні геному, стимулюючи синтези специфічних РНК та білків.

РЕЦЕПТОРИ

/

\

ІОНОТРОПНІ (I)

МЕТАБОТРОПНІ (II)

Після взаємодії з ФАС

Здібні до відкриття іонних каналів і генериують розвиток іонних потоків

здібні до активації ефекторних систем клітини через G-білки (адреналін, дофамін, серотонін, гістамін)

МОЛЕКУЛЯРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МЕТАБОТРОПНИХ РЕЦЕПТОРІВ

Метаботропні рецептори - це білкові молекули (часто-глікопротеїни). Поліпептидний ланцюг має 7 трансмембранних спіральних фрагментів (петель):
N-кінець - знаходиться в екстрацелюлярному просторі
C-кінець-в цитоплазмі клітини.

G-білки-трансдуктори, внутрішньомембранні білки мають ГТФ-азну активність, змінюють активність ефекторних систем клітини.

G-білки-кілька типів:

Gs-стимулюючи, активізують АЦ-зу.

Gi-інгібуючі - інгібують АЦ-зу.

Gq-активують фосфоліпазу С-фермент, який активує фосфоінозитидний цикл, ферментної системи, яка призводить до накопичення Ca^{++} за рахунок внутрішньоклітинних депо.

Основними **тригерами**, які включають ефекторні системи клітини у відповідь на дію гормонів, є **протеїнкінази**, які реалізують передачу гормонального сигналу:

1. цАМФ- залежне фосфорилювання - цАМФ- залежна ПК-за
2. цГМФ----- цГМФ-ПК-за
3. Ca^{++} /Кальмодулін----- Са/КМ-ПК-за
4. Ca^{++} /фосфоліпід----- Са/ФЛ-ПК-за
5. Фосфорилювання ферментних білків через тирозинзалежні кінази
6. -ПК-зи- фосфорилюють у ферментних білках залишки серину або треоніну
7. - залишки тирозину

Інсулін, епідермальний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту-не вимагають вторинного посередника-ефект спостерігається відразу після взаємодії Г з Р.

Адреналін, вазопресин, глюкагон, хоріонічний гонадотропін, дофамін, Т, АКТГ, ЛП, ЛГ, МСГ, НА, ТТГ, ФСГ – використовують цАМФ як вторинний посередник.

Регуляторна функція Ca^{++} - шляхом підвищення внутрішньоклітинної (цитозольної) концентрації:

А) за рахунок відкриття Ca^{++} -каналів у плазматичній мембрані.

Б) вихід Ca^{++} з мох і ЕПР - внутрішньоклітинних резервів.

Цьому сприяє активація фосфоінозитидної системи.

Кальмодулін (КМ) - універсальний акцептор хімічного регуляторного сигналу-білок 17кД.

Специфічне зв'язування Ca^{++} з КМ викликає конформацію білка, який набуває властивостей взаємодіяти з Са/КМ-залежними ПК-зами, які підвищують активність ферментів.- АЦ-зи, ГЦ-зи, фосфодіестерази, Ca^{++} , Mg^{++} , глікогенсинтаза, ГА3ФДГ-за, кіназа фосфорилази, ПВКарбоксилаза, ПВДГ-за, ПВКіназа, фосфоліпаза А2.

Взаємодія між ендокринними залозами визначається тим, що

- 1) на кожний орган діє одночасно кілька гормонів різних ендокринних залоз
- 2) гормони, що виробляються одними залозами, діють інші залози безпосередньо чи через ЦНС

Типи взаємодії між залозами:

- 1) За **принципом позитивного прямого або негативного зворотного зв'язку.**
- 2) **Синергізм**-спільна дія (адреналін і глюкагон діють на глікоген печінки)

- 3) **Антагонізм** - протилежна дія (наприклад, адреналін підвищує рівень глюкози, а інсулін знижує)
- 4) **Пермісивна дія**-дозволяє, що дозволяє (наприклад, вплив глюкокортикоїдів на ефекти адреналіну. Глюкокортикоїди створюють умови, коли підпорогові концентрації адреналіну викликають підвищення артеріального тиску та гіперглікемію)

епіфізі.

Дофамін-медіатор, який бере участь у центральному контролі рухів.

Медіатор **гістамін** синтезується з амінокислоти гістидину шляхом декарбоксілювання.

ГАМК- основний гальмівний медіатор у ЦНС хребетних

$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

Гліцин-медіатор гальмівної дії в спинному мозку та в стовбурі головного мозку.

СОМАТОЛІБЕРИН-СОМАТОТРОПІН-СОМАТОСТАТИН

Гормон росту (соматотропін, СТ) – синтезується клітинами аденогіпофізу. Це білок, що складається із 190 амінокислот. У молекулі є 2 дисульфідних містки, видоспецифічний.

Секреція двома пептидами гіпоталамуса **СТ регулюється: соматоліберин**ом (стимулює продукування СТ шляхом активації аденілатциклази та підвищення концентрації цАМФ). Зворотною дією має **соматостатин** - інгібує продукування СТ.

Вивільнення СТ (як вазопресину та глюкагону) - найчастіше при гіпоглікемії, коли активуються глікоречептори середнього мозку. Продукування 500 мкг/добу, концентрація у крові дорослої людини – 14,0-167 пмоль/л, у дитячому віці-в 2-3 рази більше. Період напіврозпаду 25 хв. Інактивація здійснюється гідролізом, або розщепленням дисульфідних містків.

Дія СТ- через речовини-посередники-соматомедини, білкової природи, які синтезуються в клітинах печінки та нирок і **стимулюють синтез протеогліканів та колагену** (що пояснює зростання кісток). Мають анаболічну дію (підвищують синтез білка) і стимулюють ліполіз у жировій тканині.

СТ-діабетогенний гормон, що підвищує рівень глюкози при дуже високих концентраціях СТ. **Недолік СТ** у дітей - **гіпофізарний нанізм** (карликовість)

Надлишок СТ у дітей-гігантизм, у дорослих-акромегалію.

ПРОЛАКТОЛІБЕРИН-ПРОЛАКТИН (лютеотропний гормон, ЛГ, лактогенний гормон).

Пролактин (ПЛ) - білок, що синтезується лактогенними клітинами аденогіпофіза. 198 аа, три дисульфідні містки.

Синтез ПЛ регулюється дофаміном. На цю систему, що саморегулюється, можуть впливати фактори зовнішнього і внутрішнього середовища, що викликають вивільнення **пролактин-релізінг-гормонів (ПЛРГ)**.

Одним із внутрішніх стимулюючих факторів є високий вміст естрогенів.

У матерів-годувальниць виникає стан **лактогенної аменореї**-дофамін пригнічує клітини гіпоталамуса, що секретують ЛТРГ і ФСРГ. Якщо дитина харчується не тільки грудним молоком, то цей механізм не забезпечує матері контрацептивного захисту.

Висока концентрація ПЛ крові-викликає лактацію у не годуючих жінок-

галакторею. Причиною може бути доброякісна пухлина гіпофіза.

Фармпрепарати психотропної дії-блокують рецептори дофаміну (антагоністи дофаміну)-приводять до підвищення секреції ПЛ, відповідно до галактореї та аменореї.

Інтермедін (меланотропін або меланоцитостимулюючий гормон – МСГ) – синтезується у клітинах проміжної частки гіпофіза. Поліпептид, що сприяє нагромадженню меланіну в меланоцитах шкіри. МСГ утворюється з попередника ПОМК.

ГОНАДОЛІБЕРИНИ-ГОНАДОТРОПІНИ-СТАТЕВІ ГОРМОНИ

Поштовх до репродуктивної активності виходить із гіпоталамуса, за допомогою виділення спеціальних гормонів, що викликають у клітинах гіпофіза утворення гонадотропінів.

Гонадотропіни мають загальний регулюючий гормон-ГТРГ, який є декапептидом. Він активує гіпофізірну аденілатциклазу і після підвищення продукування цАМФ викликає підвищений синтез та **секрецію лютропіну (ЛСГ) та фолітропіну (ФСГ)**. Обидва гормони-глікопептиди (16% вуглеводів), стимулюють синтез статевих гормонів статевими залозами.

Гонадотропіни плаценти. У плаценті утворюється ряд протеогормонів, схожих на гіпофізарні-наприклад хоріонічний гонадотропін-глікопротеїд - максимальне утворення на 2-3 міс вагітності.

Його функція-стимуляція жовтого тіла у першій третині періоду вагітності.

ГОРМОНИ ЗАДНЬОЇ ДОЛІ ГІПОФІЗА-ВАЗОПРЕССИН, ОКСИТОЦИН

Це продукти клітин гіпоталамуса, які за портальною системою гіпофіза приходять у його задню частку і там накопичуються, а у разі потреби-вивільняються.

Це два циклічних нонапептиду- містять по 9 амінокислотних залишків.

Вазопресин (антидіуретин, антидіуретичний гормон, АДГ :

9

Cys-Tyr-Phe-Glu-Asn-Gys-Pro-Arg-Gly-NH₂



октапептиди-тільки за наявності

такого кільця мають біологічну дію

Окситоцин-аналог вазопресину, але відмінності в амінокислотних залишках в 3 і 8 положеннях.

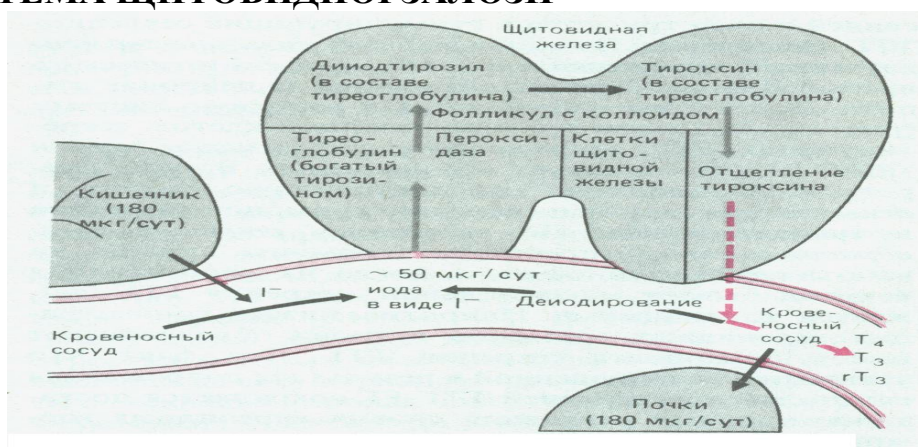
Секреція АДГ-регулюється емоційним та фізичним стресом, а також змінами об'єму циркулюючої крові та її осмотичним тиском.

Органи-мішені-нирки-збиральні трубочки та вивідні протоки.

Нецукровий діабет-утворюється велика кількість сечі, несолодка на смак, результат дефіциту АДГ. Характеризується поліурією та спрагою. Лікування-введення синтетичного АДГ.

Окситоцин-органи-мішені-міометрій матки та міоепітелій молочної залози.

СИСТЕМА ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ



Нейрони гіпоталамуса секретують ТРГ і викликають виділення ТТГ гіпофізом, що зрештою викликає утворення у щитовидній залозі тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3).

Діючи за механізмом зворотного зв'язку на гіпофіз, а можливо і гіпоталамус, гормони щитовидної залози знижують вироблення ТТГ гіпофізом та ТРГ гіпоталамусом.

Для синтезу тиреоїдних гормонів необхідний йод ~ 150 мг/добу

Функції тиреоїдних гормонів-стимулюють метаболізм у всьому організмі.

- зв'язуються з рецептором у ядрі клітини та підвищує синтез білка у всіх клітинах тіла
- впливають на вихід Na^+ та вхід K^+ у клітини
- підвищують активність ферментів, особливо вуглеводного обміну, підвищують метаболізм вуглеводів, інтенсивність енергетичного обміну.

При цьому мітохондрії збільшуються у розмірах, т.к. основні процеси протікають у них. У дітей тиреоїдні гормони сприяють фізичному зростанню, особливо важливі для розвитку мозку у постнатальному періоді.

У щитовидній залозі утворюється **тиреоглобулін, багатий на тирозин**, з яким взаємодіють молекули йоду.

В результаті **конденсації 2 молекул дийодтирозину**, що знаходяться у складі тиреоглобуліну, утворюється тироксин (Т4), який на периферії піддається **дейодування з утворенням (Т3)**

Весь Т4 секритується ЩЗ, а Т3 - тільки на 10-20% (80-90% його утворюється на периферії з Т4).

Поряд із нормальним Т3 може утворюватися **ревертований** – коли дейодування Т4 відбулося не в тому положенні.

Дія Т3 у 5-10 разів сильніша, ніж Т4. Рецептори для них – у ядрах клітин, пов'язані з гістонами.

Гіпотиреоз-недостатність щитовидної залози. У дорослих-зниження всіх

метаболічних процесів. **Психічні симптоми**- зниження реакції на подразники довкілля. У хворих-типовий стомлений вигляд, зумовлений блідим виглядом шкіри, т.к. у шкірі знижений синтез дерматансульфатів (мікседема-набряк слизових). Лікування-прийом тиреоїдних гормонів.

Гіпертиреоз-гіперфункція ЩЗ-обов'язкове потовщення ший. Дифузний токсичний зоб-Базедова хвороба, набряк ретробульбарної тканини-екзофтальм (причина досі не ясна, припускають гіпофізарне походження).

Аварія на ЧАЕС - викид ізотопів йоду. Діють вибірково на тканину щитовидної залози, є пусковим механізмом розвитку радіаційно обумовлених тиреоїдитів. Рання ознака-**розвиток аутоімунних процесів у тканині ЩЗ-АТ** до тиреоглобуліну (АТГ) і тиреопероксидази (АТТП). Обстеження ліквідаторів - Т3, Т4, ТТГ в нормі - але відсутня реакція ТТГ на зниження Т3, Т4, отже має місце автономізація ЩЗ, що веде до неопластичних процесів. Підвищення АТТП - **ризик гіпотиреоїдизму**.

У хворих з доброякісними пухлинами жіночих статевих органів висока ймовірність тиреоїдної патології (гіпо), тому їм треба обстежити ЩЗ та коригувальне лікування.

ГОРМОНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Інсулін-бета-клітини, глюкагон--альфа-клітини-в острівцях Лангерганса, соматостатин.

ГОРМОНИ-РЕГУЛЯТОРИ ГОМЕОСТАЗУ КАЛЬЦІЯ

Іони Ca^{++} - вторинні месенджери **Норма: 2,25-2,85 ммоль/л**-це одна з гомеостатичних констант людини Місткість кальцію-скелет, у складі гідроксиапатиту Позаклітинна концентрація кальцію 10^{-3}М , внутрішньоклітинна 10^{-6} - 10^{-8}М

Запас - в МХ, ЕПР.

Гормони, медіатори, фармпрепарати $\rightarrow \uparrow \text{Ca}^{++}$ у цитозолі $\leftarrow$ із внутрішньоклітинних резервів.

Існують 3 молекулярні форми кальцію в плазмі:

- іонізований (1,05-1,2 ммоль/л)
- пов'язаний з білками, з альбуміном гол. обр.- $\frac{1}{2}$ кальцію плазми
- у вигляді слабо дисоціюючих солей з аніонами органічних та неорганічних кислот, цитратами, фосфатами.

ГОМЕОСТАЗ КАЛЬЦІЯ

1. Кістки кістяка- резервуар кальцію. Клітинні елементи кістки здійснюють контроль за Са-гомеостазом

А) остеобласти- відповідають за синтез ЕЦМ, 90% білків, колаген І типу, глікопротеїни, протеоглікани, мінералізацію

Б) остеокласти- за резорбцію, звільнення кальцію $\rightarrow \uparrow \text{Ca}^{++}$ у крові

2. Тонкі кишки-всмоктування-абсорбція та реабсорбція кальцію та фосфатів

3. Нирки- в каналцях реабсорбція кальцію та фосфатів.

ГОРМОНИ-ПТГ (паратгормон), КТ (кальцитонін) кальцитріол (віт Д3) - беруть участь у регуляції обміну кальцію.

ПТГ- білковий гормон- 84 а.к. $\rightarrow \uparrow \text{Ca}$ в крові- гіперкальціємічний ефект

Синтезується в рибосомах у клітинах парашитовидних залоз у вигляді препрогормону (115 ак)→процесинг в апараті Гольджі-прогормон (90 ак).

У кістковій тканині - стимулює остеокласти - через взаємозв'язок з рецептором на мембрані - через кальмодулін - активація ферментів, що беруть участь у резорбції.

У нирках-підвищує резорбцію Ca^{++} у каналцях, гальмує реабсорбцію фосфатів.

У кишечнику-стимуляція всмоктування в кров Ca^{++} через мембрану ентероцитів, опосередковано, через стимуляцію синтезу кальцитріолу-істинного активатора абсорбції кальцію в кишечнику.

КАЛЬЦИТОНІН (КТ)-знижує кальцій та рівень фосфатів у крові, синтезується у С-клітинах щитовидної залози, поліпептид (32 ак). Препрокальцитонін-прокальцитонін-кальцитонін Гіперпаратиреоз → до остеопорозу.

КАЛЬЦИТРІОЛ (ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ)- вітамін Д.

Біологічна дія-↑ всмоктування кальцію та фосфатів у кишечнику→↑Ca в крові. Транспорт Ca^{++} проти градієнта концентрації через мембрани ентероцитів. Він підтримує концентрацію Ca^{++} і фосфатів у плазмі для нормальної побудови кісткової тканини.

Синтез - з 7-дегідрохолестерину:

ХОЛЕСТЕРИН→7-дегідрохолестерин (у шкірі) +УФ→КАЛЬЦІОЛ→у печінці перетворюється на КАЛЬЦИДІОЛ (25-гідроксилаза)→ у нирках перетворюється на $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ КАЛЬЦИТРІОЛ
Авітаміноз Д- РАХІТ.

ГОРМОНИ ТА ІНШІ БІОРЕГУЛЯТОРИ ЛІПІДНОГО ПОХОДЖЕННЯ

4.14. Гормони кори надниркових залоз та порушення їх функції. Статтєві гормони. Приклади завдань за темою «Гормони».

При яких захворюваннях вміст глюкокортикоїдів у плазмі підвищується?

А.Феохромоцитома

В. Хвороба Іценка-Кушинга

С. Рахіт

Д. Мікседема

Е. Усі відповіді правильні

У вагітної з терміном вагітності 10 тижнів встановлено загрозу викидня. Який гормон призначають у такому разі, щоб зберегти вагітність?

А. Прогестерон

В. Тестостерон

С. Кортикостерон

Д. Окситоцин

Е.Вазопресин

На стаціонарному лікуванні перебуває жінка 57 років із діагнозом хронічна серцево-судинна недостатність, гіпертонічна хвороба. Однією з клінічних ознак є набряки. Який механізм може лежати в основі розвитку «серцевих» набряків?

- A. Посилення утворення простагландинів
- B. Посилення утворення альдостерону**
- C. Посилення секреції передсердного антидіуретичного гормону
- D. Посилення секреції антидіуретичного гормону
- E. Підвищена секреція глюкокортикоїдів

У чоловіка 63 років діагностовано аденому передміхурової залози. Йому призначено приймати синестрол-синтетичний естрогенний препарат. Що насамперед обумовлює терапевтичний ефект цього препарату?

- A. Гальмування трансляції.
- B. Блокування рецепторів тестостерону**
- C. Порушення гліколізу
- D. Зниження транскрипції
- E. Гальмування синтезу ЛПДНП

СТЕРОЇДНІ ГОРМОНИ- група біологічно активних похідних вуглеводню стерана.

Стеран-за хімічною природою заміщений циклопентанпергідрофенантрен

Структура стеранових вуглеводнів

Нумерація вуглеводних атомів у молекулах стероїдних гормонів

Класи стероїдних гормонів

Вуглеводень	R1	R2	R3	Кількість C-атомів
Стеран	-H	-H	-H	17
Прегнан	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -CH ₃	21
Естран	-CH ₃	-H	-H	18
Андростан	-CH ₃	-CH ₃	-H	19

Виходячи з даної хімічної номенклатури, стероїдні гормони поділяються на групи:

1. Група прегнана (C21-стероїди)

1.1 кортикостероїди

1.1.1.глюкокортикоїди

1.1.2.мінералокортикоїди

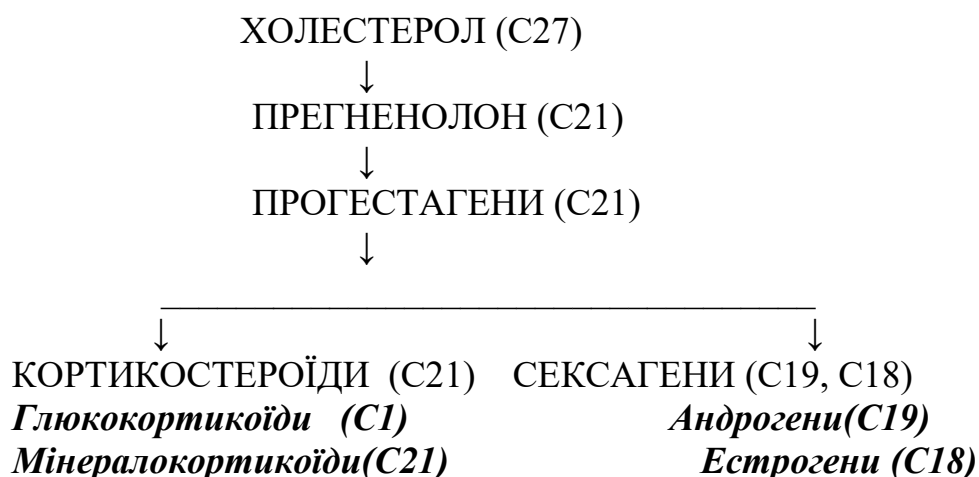
1.2. прогестагени.

2. Група естрана (C18-стероїди)-естрогени.

3. Група андростана (C19-стероїди)- андрогени

Усі групи стероїдних гормонів - це **похідні** поліциклічного спирту **холестеролу**

Генезис стероїдних гормонів із холестеролу



ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ- кортизол (гідрокортизон), кортизон (11-дегідрокортизон), кортикостерон, 11-дегідрокортикостерон

МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДИ-альдостерон, 18-оксикортикостерон, 11-дезоксикортикостерон (ДОК) та інші.

Окремим класом фізіологічно активних сполук стероїдного походження є вітамін Д та його похідні

Мають два типи активності як глюкокортикоїдної, так і мінералокортикоїдної активністю, але в різній мірі:

КОРТИЗОЛ (ГІДРОКОРТИЗОН)-у > ступені глюкокортикоїд

КОРТИКОСТЕРОН- обидва типи активності

АЛЬДОСТЕРОН- у > ступені мінералокортикоїд

СИНТЕЗ кортикостероїдів - у клітинах надниркових залоз з холестерину, який надходить у них з печінки з кров'ю або синтезується з ацетил-КоА

Ключові етапи синтезу кортикостероїдів:

- звільнення ХС із цитозольних ліпідних крапель та → у МХ, де відбувається його біотрансформація

- укорочення бічного ланцюга ХС на 6-С-атомів (C27-C21) з утворенням прегненолону

- перетворення прегненолону в кетостероїд прогестерон (шляхом окислення та ізомеризації)

Біологічні властивості кортикостероїдів.

Фізіологічна функція кортикостероїдів-регуляція процесів адаптації цілісного організму до змін умов навколишнього середовища та підтримки гомеостазу, особливо в умовах дії стресорних факторів.

ГЛЮКОКОРТИКОЇДИ- беруть участь у регуляції вуглеводного обміну.

Активація синтезу глюкози при дії кортизолу досягається за рахунок координованої дії наступних біохімічних механізмів:

У ПЕЧІНЦІ- ↑ експресії генів, відповідальних за синтез ферментів глюконеогенезу (ФЕПВКкінази, амінотрансфераз, які постачають субстрати для

цього процесу)

У М'ЯЗАХ (і лімфоїдної тканини)- ↓синтезу білка, що →↑вільних АК, які надходять у гепатоцити та використовуються як субстрат для гліюконеогенезу.

Кортизол - бере участь у регуляції ліпідного обміну

КОНТРИНСУЛЯРНА ДІЯ КОРТИЗОЛУ

↑ліполіз у жировій тканині і ↑НЕЖК в плазмі крові

Вплив на обмін ТГ- через «ПЕРМІСІВНИЙ ВПЛИВ»(**підсилює**) на дію інших гормонів-КА і СТГ.

Високі фармакологічні дози ГК-дів та їх синтетичних похідних (преднізолон, дексаметазон, тріамсинолон та ін.) мають **ПРОТИЗАПАЛЬНУ ДІЮ** →→→→
→↓Фосфоліпази А₂, яка каталізує звільнення арахідонової кислоти, яка бере участь у синтезі простагліндинів.

Синтез ГК-дов-пульсаторно, максимальний викид у кров-6-8 годин ранку.

Шлях передачі сигналу: КРГ→АКТГ→ГК-ди

Де спостерігається дефект передачі сигналу?

ХВОРОБА ШЕНКО-КУШИНГУ-підвищений рівень ГК-дів, кортизолу гол. чином→до↓ толерантності до глюкози, гіперглікемія, глюкозурія. Порушення жирового обміну оскільки для ГК-дов- мінералокортикоїдні ефекти, то - затримка Na⁺ в організмі.

Найчастіше - у жінок 20-40 років.

Через активну секрецію ГК-дов- ↑розпад білків, шкіра суха, атрофічна, на ній видно червоні смуги, просвічуються підлягають судини.

Розпад білка захоплює кістки→ **вторинна демінералізація**.

«Місяцеподібне обличчя», відкладення жиру у верхній частині тіла, непропорційно худі кінцівки.

Стійка тяжка гіпертонія, уражається міокард, страждають на статеві функції.

Посилення розпаду лімфоїдної тканини→↓ імунологічної резистентності.

У 10% випадків - аденома гіпофіза. Лікування-променеве, операційне.

У багатьох хворих змін у гіпофізі не виявлено, що → до думки про надмірне утворення кортиколіберину.

СИНДРОМ КУШИНГУ-розвивається у тих випадках, коли в циркулюючій крові є надлишок кортизолу, що може бути обумовлено наступними факторами:

- 1) гіперплазія надниркових залоз через високу концентрацію АКТГ у кров'яному руслі (гіпофіз); позаадреналова пухлина або введення АКТГ з лікувальною метою
- 2) пухлина надниркових залоз
- 3) введення кортизолу з його гліюкортикоїдним ефектом, тому картина захворювання подібна до цукрового діабету.

МІНЕРАЛОКОРТИКОЇДИ-регуляція водно-сольового обміну

Затримка Na⁺→ виведення K⁺ та H⁺ + **АЛЬДОСТЕРОН**-головний мінералокортикоїд →синтезується в клітинах клубочкової зони кори

надниркових залоз.

Стимулює реабсорбцію Na^+ (разом з ним та Cl^-) у каналцях нефронів..

Механізм дії- взаємодіє зі специфічним рецептором, який у комплексі з гормоном $\rightarrow$ в ядро, де активує гени, необхідні для синтезу білків, які забезпечують транспорт Na^+ через мембрану клітин нефронів.

Альдостеронізм - стан підвищення концентрації альдостерону ($\uparrow$ синтезу або $\downarrow$ катаболізму в печінці).

Виявляється гіпертензія, набряки через затримку Na^+ і води.

СИНДРОМ КОНА (первинний альдостеронізм) - аденома кори.

При альдостеронізмі **порушується робота ренін-ангіотензинової системи**; системи вазоактивних пептидів; регулятора артеріального тиску та водно-електролітного обміну.

Головний компонент системи-судинозвужувальний октапептид **АНГІОТЕНЗИН II**-утворюється з $\alpha 2$ -глобулінової фракції сироватки крові-ангіотензиногену.

Протеолітичний **фермент ренін** (юктагломерулярні клітини артеріол нефронів) - від ангіотензиногену відщеплює декапептид (**10ак**)-ангіотензин I, який під дією **протеїнази-ангіотензинперетворюючого ферменту-АПФ** - перетворюється на **ангіотензин II**.

АНГІОТЕНЗИНОГЕН(400 ак)

$\downarrow$ Ренін

АНГІОТЕНЗИН I (декапептид)

$\downarrow$ АПФ –ангіотензинперетворюючий фермент

АНГІОТЕНЗИН II (октапептид)

$\downarrow$ Ангіотензіназа

Продукти деградації

Біологічні ефекти АНГІОТЕНЗИНУ II-його вироблення стимулюється при $\uparrow$ альдостерону та вазопресину (АДГ).

ІНГІБІТОРИ АПФ- КАПТОПРИЛ, ЕНАЛАПРИЛ $\rightarrow$ $\downarrow$ АД (для терапії гіпертонічної хвороби).

Антагоніст ангіотензину II-натрійуретичний гормон-синтез у передсерді (126 ак), у надниркових залозах, нирках, матці

СТАТЕВІ ГОРМОНИ

Жіночі статеві гормони-естрадіол, естрон, естріол-похідні естрану (C18-стероїди).

Естрадіол (17- β -естрадіол) - найактивніший з 3-х перерахованих, оборотно перетворюється на естрон, який незворотно перетворюється на естріол. Норма-40-260 пг/мл.

Біосинтез естрадіолу - фолікулярна фаза менструального циклу, на 95% - у фолікулах, трохи - в жовтому тілі, плаценті, частково - в корі надниркових залоз, його концентрація - показник дозрівання фолікула.

Вихідна речовина- холестерин → прегненолон → 17- α -гідроксипрогестерон → андрогени → 17- β -естрадіол ЛЕНІНДЖЕР А. , 1982 «ЄВА БУЛА СТВОРЕНА З РЕБРА АДАМА».

Головні попередники естрадіолу-андрогени.

Біологічні властивості-ЕСТРОГЕНИ-зумовлюють проліферацію тканин органів репродуктивної системи: ендотелію піхви, ендометрія матки, формування вторинних статевих ознак.

Прогестагени-похідні прегнана (C21-стероїди)-гормони жовтого тіла та плаценти. Головний представник-**прогестерон**. **Норма 10-89 нмоль/л** Синтез-з ХС, в ході біотрансформації → **прегнандіол** → із сечею.

Прогестагени-в лютеїнову фазу циклу-підготовка матки для імплантації яйцеклітини. Жіноча репродуктивна система функціонує циклічно в рамках системи: **гіпоталамус** → **гіпофіз** → **яєчники**

Циклічна діяльність **контролюється гонадотропінами: ФСГ та ЛГ**.

Вони стимулюють дозрівання фолікула, його розрив і перетворення на жовте тіло.

Утворення естрогенів-ФСГ, функція жовтого тіла-ЛГ. Пік концентрації цих гормонів-передують овуляції.

Фолікулярна фаза-лютеїнова фаза-фаза менструації

Чоловічі статеві гормони-андрогени-**Тестостерон** (синтез в інтерстиціальних клітинах сім'яників (клітинах Лейдіга)→**дигідротестостерон (ДГТ)**-активніший андроген (в передміхуровій залозі, насінних везикулах, зовнішніх статевих органах і деяких ділянках шкіри)).

ТЕСТОСТЕРОН → ДГТ

↑

НАДФ-залежна α -редуктаза

Синтез його-під контролем ФСГ та ЛГ

Норма тестостерону - 5 мг на добу у чоловіків **Біотрансформація в печінці** - андростерон, етіохоланолон

Формування вторинних статевих ознак

Анаболічний ефект - синтезу білка в різних тканинах, особливо в м'язах

Синтетичні анаболіки.

Молекулярні механізми дії статевих гормонів, як і дія кортикостероїдів - реалізується **через взаємодію з цитозольним рецептором**, транслокації гормон-рецепторного комплексу в ядро та стимуляції експресії генів, відповідальних за синтез білків, що реалізують дію гормонів.

4.15. Ейкозаноїди (простагландини, лейкотрієни,тромбоксани) і їх властивості.

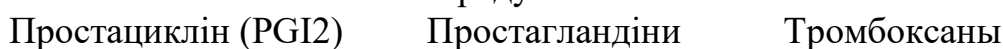
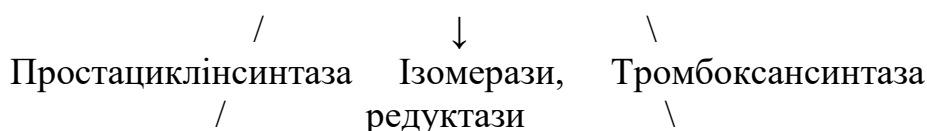
ЕЙКОЗАНОЇДИ - сполуки, що відносяться до біорегуляторів клітинних функцій ліпідної природи - похідні арахідонової кислоти (3 20:4)

Поділяються на: **простагландини, тромбоксани, лейкотрієни**-розрізняються будовою та спектром фізіологічної дії

Простагландини-гідроксипохідні 20С-жирних кислот можуть бути похідними не тільки арахідонової кислоти, але і альфа-і гамма-ліноленової кислоти

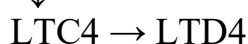
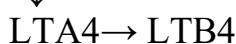
Синтез арахідонової кислоти - з мембранних гліцерофосфоліпідів під дією фосфоліпази А2 **Послідовна дія циклооксигенази та пероксидази** перетворює арахідонат на простагландин G2 і простагландин H2

Арахідонова кислота C 20:4



Біосинтез лейкотрієнів-шляхом введення атомів кисню в молекулу арахідонової кислоти в 5 положенні з утворенням 5-ГПЕТЕ (5-гідропероксиейкозотетраєнової кислоти)).

Арахідонова кислота C 20:4



Фізіологічні та фармакологічні властивості ейкозаноїдів

1. Біологічні функції простагландинів пов'язані із впливом на скорочувальну функцію гладких м'язів. Окремі простагландини мають різні фізіологічні ефекти, що відрізняються в різних тканинах-мішенях.

Властивості простагландинів дозволяють розглядати порушення їх обміну як фактори патогенезу гіпертонічної хвороби, бронхіальної астми, слабкості родової діяльності та використовувати препарати ейкозаноїдів у фармакотерапії (протизаплідні засоби динопрост, динопростон; від виразки шлунка-мізопростол, цитотек)

2. Простациклін-продукується ендотеліальними клітинами судин - вазодилатація коронарних артерій, протизгортальна дія, протидія агрегації та адгезії тромбоцитів, інгібітор коагуляції крові та тромбоутворення.

3. Тромбоксани-сприяють агрегації тромбоцитів (особливо тромбоксан А2), викликає мобілізацію іонів Са із внутрішньоклітинних депо.

4. Важлива функція ейкозаноїдів-участь у запаленні. Медіатори запалення.

Протизапальна дія аспірину (ацетилсаліцилової кислоти) - інгібітор циклооксигенази (простагландин-синтази).

Lecture N5

БІОХІМІЯ ТКАНИН І ФІЗІОЛОГІЧНИХ ФУНКЦІЙ

5.1. Біохімія харчування людини. Теорії харчування. Перетравлення жирів, вуглеводів, білків. Жиророзчинні і водорозчинні вітаміни.

Харчування- це постійне надходження до організму з їжею харчових речовин..

Необхідно- для нормальної підтримки обміну речовин.

Обмін речовин живих організмів **включає** - надходження речовин із середовища (живлення та дихання), переміщення та перетворення речовин в організмі (проміжний обмін) та виділення кінцевих продуктів обміну.

Більшу частину хімічних елементів їжі складають вуглець (C), водень (H), кисень (O) та азот (N).

Ці ж елементи виводяться з організму у вигляді кінцевих продуктів метаболізму-вуглекислого газу CO₂-виводяться вуглець і кисень, води H₂O-виводиться водень органічних речовин, у формі сечовини - H₂N-CO-NH₂-виводиться азот.

У складі сечі, калу, поту з організму виводяться інші речовини, яких у кількісному відношенні менше, ніж зазначених вище. Однак вони часто мають величезне фізіологічне значення, наприклад, порушення виділення продуктів розпаду гемі або продуктів метаболізму лікарських речовин може бути причиною важких розладів обміну речовин та функцій організму

ТЕОРІЇ ХАРЧУВАННЯ

- харчування за групами крові
- вегетаріанство
- теорія обмеження калорійності
- роздільне харчування
- дрібне харчування
- білкові дієти (кремлівська дієта)
- голодування
- використання засобів та препаратів
- харчування на фоні боді-флекса (за Грір Чайлдс)
- харчування на основі - теорії теплопродукції (Тетяна Малахова) та інш.

Дієта за групами крові

Пітер Д"Адамо- американський учений-натуропат - автор теорії харчування за групами крові-переконаний, що кров несе в організмі набагато більше функцій, ніж вважалося ще недавно.

Зв'язок між групою крові та режимом харчування. Її довго не визнавали фахівці, хоч давно відчували.

Необхідно розсудливість, почуття міри та вміння вчасно зупинитися

ПЕРЕТРАВЛЕННЯ БІЛКІВ, ЖИРІВ І ВУГЛЕВОДІВ У ШЛУНКОВО-КИШКОВОМУ ТРАКТІ

- 1. Перетравлення білків-** кожному живого організму характерна суворі специфічність його білків. Ця властивість обумовлена спадковістю та захист від чужорідних білків є особливістю організму, яка забезпечує його індивідуальність.

Відомо, що при повторних проникненнях чужорідного білка в організм можуть розвиватися важкі наслідки-алергічні реакції аж до анафілактичного шоку і загибелі організму у зв'язку з різкими змінами та перебудовами імунітету.

Це зустрічається при парентеральному (тобто минаючи ШКТ) введенні білкових препаратів, а також вливанні несумісної-іногрупної крові.

Нічого подібного не відбувається при їжі.

Істотною попередньою умовою використання їжі є розпад білків до уламків, які не викликають змін у реакціях імунітету.

Найменшими **структурними одиницями білків**, які не мають видової специфічності, є **амінокислоти**.

Процес розщеплення білків починається у шлунку під дією ферменту пепсину та HCl.

Соляна кислота викликає **набухання білкової молекули**, збільшуючи поверхню її контакту з травними ферментами, а також **активує пепсин**.

Спочатку пепсин синтезується у вигляді неактивного зимогену-**пепсиногену**, від якого під дією HCl відщеплюється поліпептид.

Потім перші порції пепсину активують весь інший пепсиноген-аутоактивація.

HCl- створює рН менше 2, при якій пепсин має максимальну активність.

Якщо соляної кислоти виділяється недостатньо (гіпоацидні, ацидні стани) і рН вище 2,- пепсин не виявляє свою активність і спостерігається порушення травних процесів у шлунку (гастрити).

ПЕПСИН-розщеплює білки на окремі пептиди 8-10 амінокислотних залишків.

Його сила, що перетравлює, дуже велика - до 50 кг альбуміну за 2 години.

ГАСТРИПСИН- ще один фермент, що розщеплює білки, -активний у менш кислому середовищі (рН = 2,5-3,5), в якому пепсин не функціонує, компенсує розщеплення білків при гіпоацидних станах. По силі, що перетравлює, поступається пепсину.

12-пала кишка, тонкий кишечник-куди зі шлунка далі надходить харчова грудка. Тут створюється лужне середовище завдяки багатому бікарбонатами соку, що виділяється ПШЗ (підшлунковою залозою). Тут через рН шлункові ферменти не працюють.

ПШЗ виділяє також неактивні ферменти трипсиноген та хімотрипсиноген. Під впливом ентеропептидази кишкового соку перші порції трипсиногену переходять у трипсин шляхом обмеженого протеолізу, потім відбувається аутоактивація. Хімотрипсиноген перетворюється на хімотрипсин під впливом трипсину. Ці ферменти розщеплюють окремі пептиди на уламки з 2-3

амінокислот.

Остаточне розщеплення до амінокислот відбувається під дією ферментів, що продукуються кишковою стінкою-**екзополіпептидаз**.

Вся група ферментів шлунково-кишкового тракту, що впливають на білки їжі, називається **протеази**.

Нерозщеплені білки їжі надходять у товстий кишечник, де піддаються бактеріальному розкладу з утворенням токсичних продуктів (путресцин, гістамін, індол, фенол, скатол). Частково вони знешкоджуються в печінці, а переважно видаляються з організму у складі калових мас.

Амінокислоти, що утворилися, всмоктуються через стінку тонкого кишечника і надходять у кров. По воротній вені вони приносяться в печінку, де частково перетворюються і використовуються для потреб самої печінки і для синтезу ряду специфічних для організму білків (білки плазми), а інша частина їх розноситься током крові до всіх органів і тканин, де вони використовуються для синтезу власних білків тканин.

2. Перетравлення жирів – відбувається під впливом **ферментів**, названих **ліпази**, які в залежності від місця їх синтезу бувають-шлункова, панкреатична, кишкова, клітинна.

Вони мають неоднакову ферментну активність, але результат їх впливу на тригліцериди однотипний - ТГ розщеплюються на гліцерин (гліцерол) і жирні кислоти.

У слині ліпаза відсутня.

Починається процес травного розщеплення ТГ у шлунку під впливом **шлункової ліпази**. Але активність її невелика через сильно кислу реакцію вмісту шлунка і відсутність умов емульгування жирів. Тому шлункова ліпаза впливає тільки на добре емульговані жири-молоку та яєчного жовтка. Шлункова ліпаза **має переважне значення у дітей грудного віку** при вигодовуванні молоком.

Основне розщеплення тригліцеридів відбувається в тонкому кишечнику під дією ліпази, що виділяється підшлунковою залозою. Сік підшлункової залози містить бікарбонати, що створюють оптимальне для ліпази рН.

Панкреатична ліпаза виділяється в кишечник у неактивному стані.

Активація її відбувається **під впливом жовчних кислот** (холевої, дезоксихолевої, хенодезоксихолевої, літохолевої), що надходять у кишечник з жовчю з печінки..

Жовчні кислоти знаходяться у **жовчі** у вигляді кон'югатів з амінокислотами гліцином та таурином. Крім того, жовчні кислоти забезпечують емульгування жирів. Після розщеплення тригліцеридів на гліцерин та жирні кислоти гліцерин легко всмоктується стінкою кишечника. Нерозчинні у воді жирні кислоти в комплексі з іонами натрію або калію утворюють мила, які з жовчними кислотами утворюють холейнові комплекси, що розчиняються у воді, які всмоктуються кишковою стінкою.

У клітинах кишечника **жирні кислоти та гліцерин**, що утворилися при розщепленні тригліцеридів їжі, з'єднуються між собою в **тригліцериди, специфічні для даного організму**.

Продукти первинного синтезу-тригліцериди, фосфоліпіди,

холестерин, з'єднуючись в клітинах епітелію кишечника з невеликою кількістю білка, **утворюють хіломікрони**-сферичні частинки діаметром 100-5000 нм, в яких 80% складають тригліцериди.

Спочатку вони вступають у лімфатичну систему кишечника, а потім у венозну кров. Частина **найбільш дрібних хіломікронів** надходить через систему ворітної вени в печінку і розщеплюється під впливом тригліцеридліпази.

У жировій тканині розщеплення тригліцеридів з хіломікронів відбувається під впливом сироваткової ліпопротеїдліпази на гліцерин та жирні кислоти. Частково гліцерин через етап перетворення на **фосфогліцериновий альдегід** може бути використаний для енергетичних потреб організму за рахунок **окислення в гліколізі та циклі Кребса**, або для синтезу глікогену.

3. Перетравлення вуглеводів - неодмінною умовою засвоєння в організмі вуглеводів, що надходять з їжею, є а) хороша розчинність у воді - цією якістю мають тільки низькомолекулярні вуглеводи - на рівні олігосахаридів і моносахаридів б) процес всмоктування вуглеводів в кров піддаються тільки моносахариди, що енергетично вигідніше для організму.

Отже, весь процес перетравлення вуглеводів у шлунково-кишковому тракті зводиться до розщеплення високомолекулярних вуглеводів до моносахаридів.

У порожнині рота відбувається під впливом амілази слини розщеплення полісахаридів до великих уламків-декстринів, так як слина діє тільки на поверхні харчової грудки і час дії - короткий.

У шлунку немає розщеплення вуглеводів через сильно кисле середовище.

Подальше і повніше перетравлення вуглеводів відбувається у тонкому кишечнику під впливом амілази ПШЗ, яка викидає сік, багатий бікарбонатами (слабко-лужна середовище)- розщеплення до олігосахаридів.

Слизова тонкого кишечника виробляє дисахаридази (сахараза, мальтаза, лактаза), які розщеплюють дисахариди до а) глюкози, фруктози; б) двох молекул глюкози; в) глюкози та галактози, відповідно.

Моносахариди, що утворилися, всмоктуються через стінку тонкого кишечника в кров. Поступаючи по воротній вені в печінку, фруктоза, галактоза, перетворюються на глюкозу.

У біологічних рідинах можливим є дослідження тільки на глюкозу (до питання про вираз «цукор у крові»).

Поживні речовини (НУТРИЄНТИ) можна розділити на 2 великі групи- **макрокомпоненти** (вуглеводи, жири, білки) і **мікрокомпоненти** або **мінорні харчові речовини** (вітаміни та неорганічні елементи, які необхідні в малих кількостях (менше 1г/добу)).

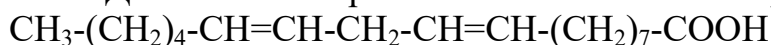
Поживні речовини можуть бути замінними та незамінними. **Замінні** можуть синтезуватися в організмі з інших речовин, наприклад, жири з вуглеводів, вуглеводи з амінокислот, а деякі амінокислоти з інших амінокислот або з вуглеводів. **Незамінні** речовини не синтезуються в організмі з інших речовин і повинні надходити з їжею вже готовому вигляді. Зокрема, до незамінних належать деякі амінокислоти: валін, лейцин, ізолейцин, треонін,

метіонін, фенгілаланін, триптофан, лізин.

Харчова цінність білка визначається вмістом та пропорціями в ньому незамінних амінокислот.

У деяких людей, які захоплюються **вегетаріанською їжею**, виникає захворювання, пов'язане з білковою недостатністю-**квашіоркор** (проявляється затримкою росту, недокрів'ям, ураженням печінки та нирок, порушується секреція пищеварительных соков и переваривание белков, що посилює білкову недостатність. Синдром «квашіоркор» може виникнути у немовлят при переході на штучне харчування.

До незамінних речовин належить така жирна кислота як **лінолева**:



Дана ненасичена жирна кислота, яка є попередником арахідонової кислоти (попередника простагландинів) повинна надходити в організм у складі рослинних олій.

Найважливіша група незамінних харчових факторів - **вітаміни**.

Нормування харчового раціону людини базується на :

1. Індивідуальні витрати енергії, що визначаються організмом а) основним обміном, тобто. витратами енергії на підтримку основних фізіологічних функцій організму в умовах спокою

б) фізичною активністю (наприклад, у спортсменів різниця у витратах енергії у спокої та при фізичній активності коливається, різниться в 10 разів)

в) температурою навколишнього середовища

2. Енергетичної цінності поживних речовин

ВУГЛЕВОДИ- основне джерело енергії в харчуванні людини.

Основним джерелом вуглеводів є крохмаль рослин (пшениця, жито, кукурудза, рис, картопля).

ХАРЧОВІ ВОЛОКНА- складаються з полісахаридів компонентів стінок і міжклітинного матриксу рослинних клітин і не розщеплюються ферментами ШКТ-целюлоза, геміцелюлоза, лігніни, смоли, лектини, пентозани (у жуйних тварин вони розщеплюються і є головним джерелом енергії).

Харчові волокна **стимулюють моторну функцію кишечника**, сприяють **затримці води** в товстому кишечнику та формуванню фекальних мас, адсорбують надлишки **холестерину та жовчних кислот**, ендогенні та екзогенні **токсичні речовини**.

У добовому раціоні мають бути:

- полісахариди (крохмаль) 75%
- цукор 20%
- пектини 3%
- клітковина 2%

75% вуглеводів розщеплюється до CO_2 і H_2O і дають АТФ 2% перетворюється на глікоген і депонуються 20-25% - перетворюється на жири.

Надлишки вуглеводів (глюкози, фруктози) через ацетил-КоА

перетворюються на жирні кислоти, тригліцериди, холестерин. З кожних 100 г надлишків глюкози утворюється 30 г жирів.

Слід зазначити, що добова потреба людини у ліпідах становить 60-90 г на добу, що становить ~30% калорійності. З цієї кількості жирів нейтральні жири становлять приблизно 90%, кілька грамів-складні ліпіди, 0,5 г-холестерин.

Енергетичне значення білків в умовах нормального харчування мало. При забезпеченості вуглеводами та жирами безазотисті залишки амінокислот використовуються в загальному пулі в незначній мірі.

СХЕМА ВИКОРИСТАННЯ БІЛКОВИХ ПРОДУКТІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

Білки їжі → Загальний пул амінокислот → 300-500 г/сут → Білки тканин



кінцеві продукти обміну амінокислот

Для визначення потреби організму людини в білках користуються поняттям **азотна рівновага**, коли

Nвхід = Nвихід

За даними Національної академії наук США, раціональне харчування повинно включати :

вуглеводи- 58%
Жири - 30%
Білки - 12%

Продукти	білки	вуглеводи	жири
М'ясо яловичини	16-25%	1-2	10-20
риба	15-25%	До1	1-5
хліб	6-8%	50	1-3

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДОРОЗЧИННИХ ВІТАМІНІВ ЯК КОМПОНЕНТІВ ХАРЧУВАННЯ ЛЮДИНИ

Вітаміни-це низькомолекулярні органічні сполуки різної хімічної природи, які не синтезуються в організмі, однак у невеликих кількостях необхідні для підтримки нормальної життєдіяльності організму.

Їх називають мікроелементами харчування, оскільки їх потреба вимірюється міліграмами та мікрограмами.

Їхня основна біологічна роль полягає в тому, що вони **входять до складу коферментів**. До таких коферментних вітамінів відносяться вітаміни В1, В2, В3, РР, В6, В12, Н, фолієва кислота. Окремі вітаміни (С,А,Д,Е,К,Ф,У) регулюють деякі фізіологічні та біохімічні процеси.

Вітаміни ділять на дві групи за їх розчинністю: водорозчинні та жиророзчинні.

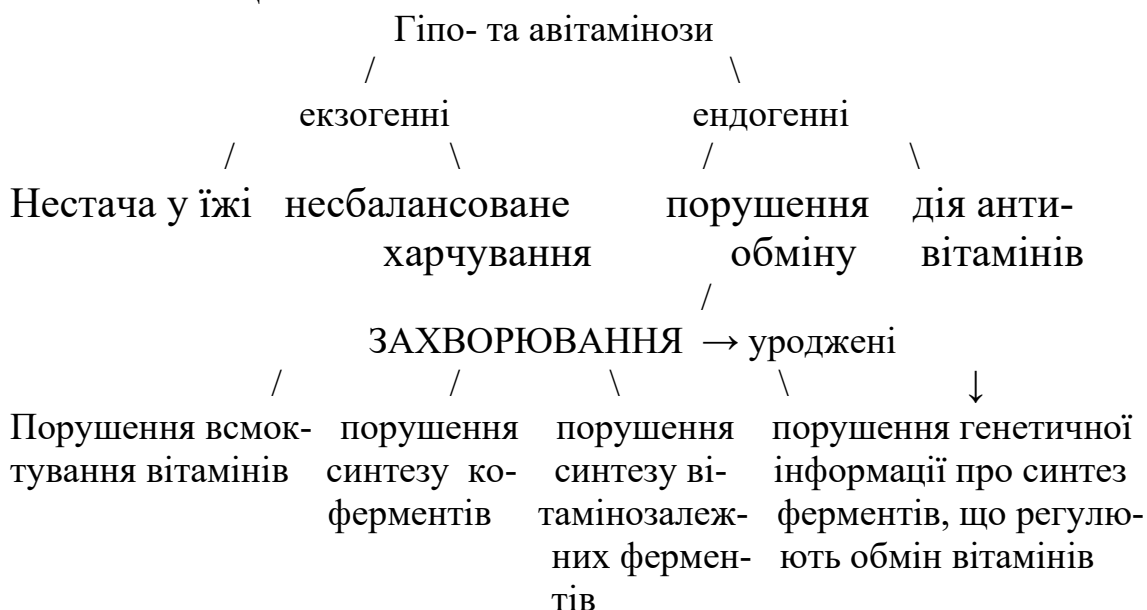
Відсутність чи нестача вітамінів в організмі призводять до **авітамінозів та гіповітамінозів** у зв'язку з неправильним харчуванням або неправильним зберіганням та обробкою продуктів (аліментарні, первинні чи екзогенні), а також

через обмінні порушення (вторинні або ендogenous)).

Існує поняття **вітаміноподібні речовини**-вони характеризуються вітаміноподібною дією, синтезуються в тканинах людини і тварин, їх відсутність не дає характерної картини зовнішнього прояву авітамінозу, проте їх недолік призводить до порушення обміну речовин. До них відносяться: вітаміни В13-оротова кислота, В15-пангамова кислота, U-метилметіонін, Q-убіхінон, ліпоева кислота, інозит, параамінобензойна кислота (ПАБК), холін, карнітин.

Крім того, в літературі зустрічається термін **антивітаміни**, що означає структурні аналоги вітамінів або сполуки, що призводять до втрати вітамінами їхньої біологічної дії. Наприклад, дикумарин-антивітамін К, авідин-антивітамін біотину, тіаміназа-антивітамін вітаміну В1.

КЛАСИФІКАЦІЯ ГІПО- ТА АВІТАМІНОЗІВ



Надмірне надходження вітамінів до організму призводить до **гіпервітамінозів**, або вітаміної інтоксикації.

Існують речовини різної хімічної природи, які пригнічують дію вітамінів і можуть призвести до розвитку авітамінозів- **антивітаміни**. Іноді вони є структурними аналогами вітамінів і конкурують з ними за місця зв'язування з ферментами (наприклад, **сульфаніламідні препарати є антивітамінами параамінобензойної кислоти**, яка потрібна для синтезу фолієвої кислоти). Але часто їх структура не схожа на структуру вітамінів, проте де вони дають вітамінам проявляти свою біологічну роль. **Білок авідин**, що входить до складу яєчного жовтка, є **антивітаміном Н**, дикумарин є **антивітаміном К**.

ЖИРОРОЗЧИННІ ВІТАМІНИ.

Жиророзчинні вітаміни добре розчиняються в гідрофобних розчинниках. Більшість з них є компонентами біомембран, де виконують роль біоантиоксидантів. Їх всмоктування залежить від виділення жовчі, яка виконує роль поверхнево-активної речовини. Їхнє всмоктування порушується при

обтурації жовчних проток. Надлишок деяких з них (вітаміни А, Д) веде до гіпервітамінозів, чинить токсичну дію.

До жиророзчинних вітамінів відносяться вітаміни А, Д, Е, К, F.

Розглянемо характеристику кожного їх.

Вітамін А - ретинол – антиксерофтальмічний - є простетичною групою родопсину (зорового пурпуру). **Бере участь у синтезі** нуклеїнових кислот, білків сироватки крові, ферменту лізоциму, кортикостероїдів, мукополісахаридів, **регулює** процеси проникності мембран, тканинного дихання, окисного фосфорилювання, обмін кальцію, гальмує зроговіння епітелію. На цей час добре вивчений і поширений. **Добова потреба** 1.5-2,5 мг (5000-6000 МО). **Джерелом його** є яловича та свиняча печінка, яєчний жовток, незбиране молоко, сметана, вершки, жири печінки морської риби; морква, томати, перець-овочі, що мають оранжево-червоний колір, в яких вітамін А міститься у вигляді **провітаміну-каротину**.

Вітамін А-це група похідних рослинних пігментів каротинів. Вітамін А1-ретинол
Вітамін А2-дегідроретинол

2 моля вітаміну А ↔ β-каротин

↑

гідроліз, слизова оболонка кишечника

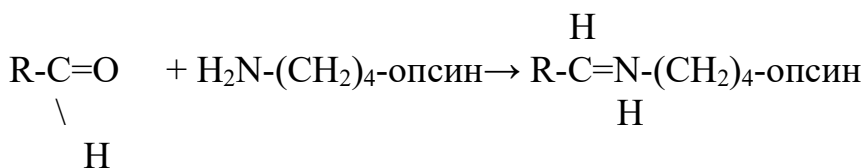
Вітамін А необхідний для зору при тьмяному освітленні .

Яскраве освітлення → розпад родопсину → вітамін А

↓

опсин

Родопсин-складний білок (40 кДа)- складається з 1) білкової частини -опсину 2) хромофора (простетичної групи) альдегідної форми вітаміну А – 11-цис-ретиналю, який пов'язаний з ε-аміногрупою лізину з опсину альдимінним зв'язком- Шиффовою основою.



Фотоіндукована ізомеризація вітаміну А призводить до зміни конформації білкової частини молекули та утворення проміжних конформерів родопсину: батородопсин → люміродопсин → метародопсин I → метародопсин II (фотозбуджений)- індукує біохімічні реакції, що ведуть до закриття Na⁺-каналів мембран дисків, які входять до зовнішніх сегментів паличок-спеціалізованих клітин сітківки, які відповідають за темновий зір.

Вітамін А має унікальну стимулюючу дію на ріст і диференціювання клітин (вітамін росту) - у вигляді транс-ретиної кислоти, яка впливає на процеси транскрипції. Вітамін А виконує коферментну функцію при дії глікозилтрансферази ендоплазматичного ретикулуму в синтезі глікопротеїдів, що входять до складу слизів (муцинів).

Запаси вітаміну А в печінці людини великі близько 20 мг/100 г тканини. Тому **клінічні симптоми його недостатності стають помітними через місяці та роки**. Недостатність вітаміну А (**гіповітаміноз**) призводить до **зниження гостроти зору при тьмяному світлі (куряча сліпота), метаплазії** ектодермальних тканин, а також **фолікулярному гіперкератозу** (через зниження секреції шкірних залоз), який проявляється зроговуванням шкіри на розгинальних і згинальних поверхнях і може супроводжуватись інфекційними захворюваннями органів дихання. Ксероз кон'юктиви та ксерофтальмія відбуваються через **зниження секреції слизу**, що призводить до сухості та зморщування кон'юктиви та рогівки, можуть бути виразки. Недостатність вітаміну А **може призвести до анемії**, яка компенсується при введенні вітаміну А та не реагує на препарати заліза. Спостерігається депресія системи згортання.

Гормон кори надниркових залоз-кортизон гальмує перетворення бета-каротину на вітамін А.

Гіпервітаміноз А – проявляється стомлюваністю, безсонням, болем у кістках, випаданням волосся, знебарвленням шкіри. Спостерігається в Арктиці, де їдять багато печінки білого ведмеда-нудота, блювання, біль у животі.

Виділяється з організму із сечею у вигляді глюкуронідів. Встановлено, що з ряду захворювань вміст вітаміну А в тканинах і біологічних рідинах змінюється проти норми. Так, при цирозі печінки вміст вітаміну А в цьому органі і крові знижено, при обтураційній жовтяниці виділення вітаміну А з сечею підвищено в кілька разів у порівнянні з нормою при захворюваннях щитовидної залози - вміст вітаміну А в печінці значно підвищується. Підвищені дози вітаміну А в крові-блокують зв'язок холестерину з жовчаними кислотами, сприяють спонтанним переломам трубчастих кісток, крововиливам у внутрішні органи.

Вітамін Д - кальциферол - антирахітичний - група хімічних сполук - похідних стеролів рослинного та тваринного походження. Вперше виділений у 1924 р. з рослинних олій та продуктів харчування Гессом і Стінбоком як речовина, що запобігає розвитку рахіту у дітей. Добова потреба у дітей-15-35 мг, у дорослих-22-30 мг. Міститься у вершковому маслі, жовтку яєць, печінки та жирах, особливо риб'ячому жирі, молоці, рослинних оліях тощо.

Вітамін Д3 - холекальциферол - утворюється з 7-дегідроксихолестерину під впливом УФ-променів - є в шкірі і надходить з їжею; є попередником активного 1,25-дигідроксихолекальциферолу. Активний вітамін Д регулює обмін кальцію, фосфору та цитратів: активує синтез транспортних білків-переносників кальцію, лимонної кислоти; бере участь у відкладенні фосфорно-кальцієвих солей у кістковій тканині; регулює реабсорбцію фосфору у ниркових каналцях. Один із регуляторів окисного фосфорилування, посилює окислення глюкози..

Холекальциферол утворюється з холестерину у 2 етапи:

- 1) етап-освіта подвійного зв'язку в положенні 7-8 під дією дегідрогенази;
- 2) відкриття кільця з утворенням одного подвійного зв'язку, що відбувається в шкірі під впливом УФ-променів.

Синтез активної сполуки відбувається шляхом двох послідовних гідроксилювань а) у печінці з утворенням 25-гідроксихолекальциферолу б) у

нирках – з утворенням 1,25-дигідроксихолекальциферолу за дією 1 α -гідроксилази – власне активного вітаміну Д (його часто називають «нирковий гормон»). Тому при захворюваннях нирок має місце недостатність заключного гідроксилування.

Активний вітамін Д-1,25(ОН)₂Д₃ необхідний для всмоктування кальцію із ШКТ. Виснаження резервів кальцію переважно пов'язане з недостатнім надходженням до організму вітаміну Д, а не самого кальцію.

Недоліком всмоктування кальцію в кишечнику через нестачу вітаміну Д - рахіт та остеомалія. Структура органічного матриксу проміжної речовини кісток при цьому не порушується. При рахіті має місце недостатня резорбція кальцію, що призводить до виходу його з кісткових депо та підвищеного виведення із сечею (разом із фосфатами). Недостатня кальцифікація стимулює проліферацію метаболічно активних клітин кісткової тканини-остеобластів, що супроводжується підвищенням активності ферментальної фосфатази в місцях недостатнього утворення кісток та в сироватці крові. **При остеомалії – захворюванні дорослих людей, пов'язаному з нестачею вітаміну Д, складається негативний баланс кальцію.** У деяких випадках хвороба пов'язана з генетичним дефектом резорбції фосфатів, які посилено вимиваються із сечею, при цьому їх вміст у крові знижується. У хворих, яких тривало лікували протисудомними засобами (барбітурати, дифенін) може виникнути гіпокальціємія та остеомалія.

За захворювання печінки та нирок, ліки впливають на метаболізм вітаміну Д.

Ліки пригнічують у печінці біосинтез ферментів інактивації вітаміну Д.

Хвороби нирок-гальмують гідроксилування 25-окси-холекальциферолу, що може призвести до зниження рівня кальцію в крові.

Хвороби печінки-застій жовчі, остеомалія. **Передозування вітаміну Д** – викликає посилене всмоктування кальцію, гіперкальціємію, до чого часто призводить самолікування..

У СРСР із вітаміном Д склалася парадоксальна ситуація- за інструкцією МОЗ він призначався всім дітям. При цьому гіпервітаміноз вітаміну Д призводить до смертельного результату, розм'якшення кісток та кальцифікації внутрішніх органів, судин, нирок, ниркової недостатності. Лікаря завжди треба пам'ятати, що вітамін Д- виключно токсичний!

Точки застосування цього вітаміну:

- 1) всмоктування кальцію у кишечнику;
- 2) реабсорбція кальцію та фосфору з нирок;
- 3) мобілізація кальцію з кісткового депо.

За біологічними властивостями вітамін Д-гормон, а не вітамін. Він відіграє роль у зонах попереднього звапніння. Вітамін Д зв'язується з білком транскальциферином і надходить у печінку.

1,25 (ОН) 2Д₃ - активний вітамін - це основна його **транспортна форма**. Його лабораторне визначення - найнадійніше. **Норма** вітаміну Д у сироватці крові 20-

40 нг/мл, якщо його вміст у крові більше 100 нг/мл- це вже гіпервітаміноз Д. Важко знайти область патології, де механізм активації вітаміну Д не був би «замішаний». Як показано вище, перш ніж включитися в дію, вітамін Д проходить ряд перетворень, є стадії без яких вітамін не діє. Виникає питання-навіщо? Вочевидь у тому, щоб певні етапи синтезу, каталітичні механізми перебували під контролем організму. Отже, існує система, яка захищає організм від надмірної утворення активної форми вітаміну Д.

Як відомо, у клітини кальцій надходить по градієнту концентрації, виходить-проти градієнта концентрації шляхом активного транспорту. Існує цитоплазматичний рецептор для вітаміну Д (висока спорідненість). Є кальцій-зв'язуючий білок, щоб захистити клітину від підвищеного рівня кальцію. Вітамін Д є одним із учасників обміну кальцію, проте його участь залежить від маси умов: стан печінки, нирок. З цієї точки зору, рахіт- це не стільки брак вітаміну Д, скільки стан тимчасової невідповідності потреби дитини в кальції та фосфорі та частковою неефективністю систем, що забезпечують ці потреби.

Вітамін Д-залежний рахіт-важка форма захворювання з класичною картиною його прояву, порушенням кальцифікації, в лікуванні якого ефективно використовується дорогий препарат $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -1г/сут.

Вітамін Д-незалежний рахіт-пов'язаний з нестачею фосфору через порушення процесу реабсорбції речовин нирками. При цій формі рахіту спостерігається сильніше викривлення кінцівок. Ще в СРСР хіміки створили препарат 1α -оксивітД (оксидевіт), який **нормалізує роботу нирок**; використовується при нирковій недостатності, рахіті, остеопорозі літніх.

Були виявлені рецептори до активної форми вітаміну в різних типах клітин-ентероцитах, фібробластах, хондроцитах.

Встановлено, що $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - гальмує синтез колагену.

Використовують при опіках для запобігання утворенню кілоїдних рубців, при лейкозах.

Взаємозв'язок з паратгормоном (ПТГ):

Вітамін Д та паратгормон є синергістами у впливі на резервуар кальцію в кістки. Зниження позаклітинного кальцію→ до підвищення рівня ПТГ→до підвищення $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ → до підвищення всмоктування кальцію з просвіту кишечника та ниркових каналців.

Вітамін К-філохінон - антигеморагічний - жиророзчинний вітамін-назва походить від ньому. koagulation-vitaminum (вітамін згортання).

Фактор зсідання крові, впливає на синтез прокоагулянтів (протромбіну та ін.). Має **анаболічну дію**, входить до складу **біологічних мембран**, бере участь у **тканинному диханні** та окисному фосфорилуванні.

Джерела вітаміну К -зелене листя каштану, люцерни, кропиви, капуста, шпинат, помідори, гарбуз, ягоди горобини, а також у свинячій печінці, сирі та ін. Надходить з їжею, **синтезується мікроорганізмами кишечника**.

Добова потреба 0,2-0,3 мг .

Виконує коферментну функцію ферментативної реакції **перетворення препротромбін→протромбін** (бере участь у реакції посттрансляційної модифікації, яка зводиться до **карбоксилювання кількох бічних ланцюгів залишків глутамінової кислоти з утворенням γ -карбоксиглутамату**. Додаткові СОО-групи необхідні для оптимального зв'язування Ca^{++} , що активує перетворення протромбін→тромбін. Вітамін **К1 міститься в рослинах, К2-в тваринних тканинах**-обидва вони-похідні 2-метил-1,4-нафтохінону, відрізняються за хімічною будовою-довжиною бічного ланцюга. Нерозчинні у воді. **Синтетичний аналог вітаміну К, розчинний у воді, - вікасол**-розроблений вченими А.В.Палладіним та М.М.Шемякіним на початку ХХ ст. Відсутність бічного ланцюга в хімічній структурі призвела до розчинності у воді, чим набагато швидше досягається ефект. Цей препарат знайшов широке застосування у гематологічній клініці для зупинки кровотеч.

Вітамін К може всмоктуватися з товстого кишечника, тому його нестача в їжі не призводить до проявів гіповітамінозу.

Гіповітаміноз вітаміну К розвивається у дорослої людини найчастіше **при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів**, які перешкоджають утворенню та/або надходженню у 12-палу кишку жовчі, необхідної для всмоктування жиророзчинних речовин..

При підвищеній згортання крові в клінічній практиці як антикоагулянти використовують **препарати групи кумарину (дикумарол, дикумарин)**, які є антивітамінами вітаміну К. Аналогічну дію має **саліцилова кислота**.

Вітамін Е-токоферол (грец.- викликає пологи)-**вітамін розмноження-антистерильний** (tokos-нащадство, phero-несу). Джерелом вітаміну Е є рослинні олії (соняшникова, гарбузова, бавовняна, соєва, кукурудзяна та ін), салат, капуста, насіння злаків, молоко, м'ясо, вершкове масло, яєчний жовток та ін. Вітамін Е бере участь в окисно-відновних процесах, є антиоксидантом, що входить до складу біологічних мембран. Вітамін Е впливає на синтез КоА та глутатіону, що містять SH-групи, коензиму Q. Цей вітамін впливає на обмін ембріональних та м'язових тканин. Найбільш розповсюдженими є α -, β -, γ -токоферолі.

Токоферолі **витримують температуру 150-170⁰С**, менш стійкі в кислому та лужному середовищі. Вітамін Е відкладається в багатьох тканинах (м'язи, підшлункова залоза, жирова тканина), розвиток авітамінозу або гіповітамінозу Е майже не спостерігається, навіть якщо цей вітамін не надходить з їжею кілька місяців.

За нестачі вітаміну Е у щурів розвивається лущення шкіри, м'язова дистрофія, порушення функції нервової системи, розвивається стерильність; у вагітних самок гине плід, у самців-переродження статевих залоз, припиняється продукція ними статевих гормонів. **У великих дозах** виступає як **прооксидант**, підвищує інтенсивність ПОЛ (перекисне окислення ліпідів), **у малих дозах**-навпаки-проявляє **антиоксидантні властивості**, знижує ПОЛ: $\text{E} + \text{R} \cdot \rightarrow \text{RH} - \text{E}$, що використовується в харчовій промисловості для продовження терміну придатності продуктів шляхом додавання до них токоферолів.

Вітамін Е віддає свій електрон у радикал. Лікувальні дози вітаміну Е-50-150 мг на добу. Цей вітамін вважається одним із найбезпечніших у плані передозування. Побічний ефект описаний у літературі при дозі 1 г. Щодо людського організму - невідомо, чи впливає вітамін Е на здатність до запліднення. Однак зниження вітаміну Е у людини може призвести до дегенерації печінки, спричинити порушення функції клітинних мембран. **Авітаміноз Е** призводить до порушення обміну речовин у м'язах, зниження глікогену, АТФ, креатинфосфату (КФ) (у людини), підвищення окислення пуринових основ та підвищене виділення із сечею алантоїну (у тварин). Основна біологічна функція вітаміну Е-захист ліпідів мембран від антиоксидантів. Після всмоктування, найбільша кількість вітаміну Е виявляється у гіпофізі, м'язах та печінці, у вагітних – у плаценті. У недоношених дітей нестача вітаміну Е може призвести до гемолітичної анемії, тромбоцитозу, набряку, підвищеної дратівливості.

Вітамін F - антисклеротичний-поліненасичені жирні кислоти рослинного походження (переважно лінолева та ліноленова), які є попередниками у синтезі ейкозаноїдів-похідних арахідонової кислоти (простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів). **Джерело** поліненасичених жирних кислот - рослинні олії, деякі тваринні жири, вершкове масло, яйця).

Таким чином, **обмеження надходження будь-якого вітаміну в організм або патологія його обміну**, пов'язана з порушенням його всмоктування або перетворення на коферментні форми, призводить до зниження інтенсивності процесів енергетичного та пластичного обмінів та **порушення функцій**: головного мозку, серця, печінки та ін. органів, зниження імунітету до інфекційних захворювань, втрати здатності організму адаптуватися до несприятливих факторів середовища. При захворюваннях внутрішніх органів відбувається порушення процесів всмоктування вітамінів у кишках, зміна тканинних механізмів перетворення вітамінів на коферментні форми, а також їх зв'язування та включення до активних центрів ферментів. У ряді випадків виявляються надто інтенсивними процеси розпаду вітамінів у тканинах: при інфаркті міокарда та ін. Ендогенні гіповітамінози, що виникають при захворюваннях внутрішніх органів, значно обтяжують їх перебіг. Тому гіповітамінози мають бути вчасно виявлені із застосуванням лабораторної діагностики та компенсовані.

До водорозчинних вітамінів відносяться вітаміни групи В, вітаміни С, Р,Н. Більшість водорозчинних вітамінів входять до складу більшості коферментів багатьох ферментів, у зв'язку з чим беруть участь у найважливіших метаболічних процесах.

Вітамін В1 - тіамін - антинеуритний - коферментна форма тіамініпрофосфат ТПФ (тіаміндіфосфат - ТДФ - найбільш вживана назва в даний час) **в роботі** ферментів дегідрогеназ, **окисного декарбоксилювання**, -таких ферментів вуглеводного обміну як піруватдегідрогеназа, складних ферментних систем. **Відкрив** його вчений Функ у 1912 р. як речовина, що запобігає розвитку

поліневриту (бері-бері). **Добова потреба** 14-24 мг. Міститься, головним чином, в рослинній їжі-у злаках, сої, квасолі, моркві, капусті, є в дріжджах, є і в продуктах тваринного походження-печінки, нирках, мозку. **Відсутність або нестача тіаміну** призводить до накопичення пірувату в мозку, крові та інших біологічних рідинах, що тягне за собою розлади ЦНС та периферичної нервової системи. **У клініці** введення вітаміну В1 у вигляді препарату **кокарбоксілази** призводить до відновлення здатності організму окислювати піруват, що, у свою чергу, зменшує ацидоз при інфаркті міокарда, схильність до аритмії, розширює коронарні судини та створює щадні умови для ураженого інфарктом міокарда (проте введення препарату не повинно бути різким, тому що різке введення розширює периферичні судини та різко знижує силу серцевих скорочень. **Лабораторна діагностика недостатності вітаміну В1** заснована на визначенні активності транскетолази з додаванням та без додавання ТПФ (ТДФ). Лікування авітамінозу В1 передбачає введення вітаміну в організм хворого у кількості 5-10 мг/добу.

Вітамін В2-рибофлавін-антисеборейний-входить до складу коферментів ФАД та ФМН-флавопротеїдів, дегідрогеназ біологічного окислення, оксидаз (добова потреба 1,9-3,0 мг). Міститься у хлібі з борошна грубого помелу, насінні злаків, яйцях, молоці, м'ясі, свіжих овочах та інших. Назва походить від flavus (лат.)- жовтий, т.к. у розчині в окисленій формі має жовтий колір. Під впливом УФ-променів легко, оборотно переходить у відновлену лейкоформу. Відкритий та синтезований у 1935 р. Куном. Авітаміноз (арибофлавіноз)- проявляється запальними процесами слизових оболонок губ, очей, язика, епітелію шкіри. Спостерігається васкуляризація рогівки ока, катаракта, м'язова слабкість. Частий прояв - груба, луската шкіра (особливо обличчя), кейлоз (червоні, набряклі, покриті тріщинами губи), ангулярний стоматит, аналогічні ураження анальної та вагінальної областей, шкіри, набряклий, хворобливий червоний язик (фуксиновий колір), переповнені кров'ю судини. Вміст вітаміну підвищується при вживанні жирів. Недостатність вітаміну проявляється при зниженому вживанні (до 0,45 мг/сут) протягом 5 тижнів, що під час лабораторної діагностики проявляється зниженням активності глутатіонредуктази еритроцитів на 30% при додаванні ФАД.

Вітамін В6 - піридоксин (піридоксол) - антидерматитний-коферментні форми піриджоксальфосфат (ПАЛФ), піридоксамінфосфат (ПАМФ) - амінотрансфераз, декарбоксілаз, дезаміназ амінокислот, фосфоліпаз. Сприяє всмоктуванню вітаміну В12, бере участь у синтезі сфінгозину в мозку (добова потреба 2-4 мг). Відкритий в 1934 р. Дьєрді, джерелами його є хліб, горох, квасоля, картопля, м'ясо, нирки, печінка та ін. продукти. При недостатності цього вітаміну у людини спостерігаються пеллагроподібні дерматити, які не усуваються введенням нікотинової кислоти, але проходять при введенні вітаміну В6, спостерігаються різні порушення метаболізму амінокислот, особливо триптофану. У грудних дітей при переході на штучне харчування через

авітаміноз В6 можуть бути дерматити, епілептоформні напади (через ураження тканин нервової системи). **У хворих на туберкульоз**, які використовують для лікування препарат ізоніазид, спостерігається **авітаміноз В6**, т.к. **ізоніазид є антивітаміном вітаміну В6**. У експериментальних тварин (щурів) при авітамінозі В6 спостерігається специфічний дерматит з ураженням лапок, хвоста, носа, вух.

Вітамін В5 (РР) - нікотинова кислота - ніацин-антипеллагричний (добова норма 14-25 мг). Міститься в рисі, хлібі, картоплі, м'ясі, печінці, моркві та ін. **Коферментна форма НАД та НАДФ-у** складі ферментів біологічного окислення (дегідрогеназ). Нікотинова кислота **відкрита 1934 р.**, а 1937г. доведено, що вона **є основою структури вітаміну РР**, що запобігає пелагрі; специфічний дерматит, що вражає шкіру симетрично на не захищених одягом поверхнях тіла. Існують також ферменти, які переносять водень (Н) від субстрату на НАДФ. НАД і НАДФ з'єднані з апоферментом ферменту німічно, тільки в період перенесення Н, потім вони відщеплюються і знаходяться у розчині у вільному стані. **Застосування в клініці** - не тільки як антипеллагричний вітамін, але і для лікування шлунково-кишкових захворювань, інфекційної жовтяниці, гіпертонічної хвороби, бронхіальної астми. Як лікарський препарат використовується амід нікотинової кислоти; підвищує вміст НАД у серцевому м'язі, сприяє збереженню в міокарді багатих енергією сполук. У людини потреба в нікотиновій кислоті частково покривається за рахунок триптофану. Необхідно не плутати **НІКОТИН З НІКОТИНОВОЮ КИСЛОТОЮ! НІКОТИН-ЦЕ ОТРУТА, А НІКОТИНОВА КИСЛОТА- БІОЛОГІЧНО АКТИВНА СПОЛУКА.**

Вітамін В10 - фолієва кислота - антианемічний - входить до складу тетрагідрофолієвої кислоти (ТГФК), бере участь у **переносі 1С-залишків**, при переносі СН₃-радикалу взаємодіє з вітаміном В12, бере участь в утворенні **еритроцитів, синтезі метіоніну та серину, пурину**. Добова потреба 02-04 мг. **Вперше виділено у 1941 р.** із зеленого листа. Синтезується **мікроорганізмами кишечника**, коками (стафілококами, стрептококами та ін.). **Попередником фолієвої кислоти є параамінобензойна кислота, антивітаміном якої є сульфаніламід.** Тому сульфаніламід пригнічують розвиток кокової інфекції. **Фолієвої кислоти багато у дріжджах, зелені, нирках, печінці, м'ясі та ін.** Недостатність цього вітаміну може бути викликана **застосуванням антибіотиків**, що проявляється макроцитарною анемією, близькою за проявом до перніціозної анемії, викликаній дефіцитом В12. Однак **немає проявів з боку нервової системи**, часто розвивається діарея. **При недостатності фолієвої кислоти порушується синтез ДНК у клітинах кісткового мозку**, що призводить до появи в периферичній крові молодих клітин з малим вмістом ДНК-мегалобластів. Оскільки ТГФК відіграє важливу роль у синтезі білків та нуклеїнових кислот, її недостатність призводить до дуже глибоких порушень обміну. **У клінічній практиці (особливо онкології) синтетичні аналоги**

фолієвої кислоти - 4-аміноптерин-використовуються для придушення синтезу нуклеїнових кислот в пухлинних клітинах (при лікуванні лейкозів у дітей).

Вітамін В12 - антианемічний - **ціанкобаламін** - **коферментні** форми **метилкобаламін** і **дезоксиаденозилкобаламін** - бере участь у синтезі нуклеїнових кислот, у переносі метильних груп, реакціях ацетилювання, відновленні SH (сульфгідрильних) - груп КоА, інтенсифікує кровотворення (добова потреба 2×10^{-3} - 5×10^{-3} мг. Джерела вітаміну-продукти тваринного походження-м'ясо, печінка нирки, риба, яйця, молоко. **Може синтезуватися мікрофлорою кишечника** за участю кобальту. **Виділено** з печінки у кристалічному вигляді у 1948 р. **Структуру** вітаміну В12 **розшифрувала Ходжкін** 1955 р. Вчені Вудворд Р.Б. та Ешенмозер А. присвятили 11 років розробці хімічного методу синтезу, який вважається одним із найелегантніших в історії органічного синтезу. У ссавців існують 2 найважливіші В12-залежні реакції:

1) **реакції трансметилування**, наприклад, гомоцистеїн→метіонін;
метилмалоніл-S-CoA→сукциніл-S-CoA

2) **перенесення водню та утворення нового вуглеводневого зв'язку**-глютаматмутаза реакція: глутамат↔β-метиласпарагінова кислота.

У деяких бактеріях вітамін В12-кофермент **рибонуклеотидредуктази**, яка каталізує перетворення: **рибонуклеотиди** → **дезоксирибонуклеотиди**. Існує кілька похідних вітаміну В12, крім **ціанкобаламіну**: **оксибаламін** (містить OH замість CN), **аквакобаламін** (містить H₂O замість CN), **нітритокобаламін** (містить азотисту кислоту). **Авітаміноз В12** проявляється **перніціозною** (злаякісною, тобто не знімається збільшенням у їжі вітаміну В12) **анемією**. **Перетворення вільного вітаміну В12 на коферментну форму** відбувається за участю ферментів, які використовують такі кофактори як ФАД, НАДН₂, АТФ та глутатіон. **Лікувальний ефект** при лікуванні перніціозної анемії досягається при включенні до раціону сирової печінки в поєднанні з **одночасним вживанням шлункового соку**, що містить **внутрішній фактор- фактор Касла**, або при **внутрішньом'язовому введенні** вітаміну В12. Фактор Касла-глікопротеїн, який **синтезується в клітинах шлунка** і повинен утримуватися в шлунковому соку, оскільки він вибірково зв'язується з вітаміном В12 і у вигляді комплексу **приєднується до рецепторів мембран еритроцитів** таким чином відбувається всмоктування вітаміну В12.

Класичний клінічний приклад прояву авітамінозу В12 (2001) Хворий А., 50 років, вступив до клініки зі скаргами на втрату апетиту, втрату ваги, слабкість, біль у ділянці шлунка. При лабораторному обстеженні виявлено **такі відхилення від норми**:

Еритроцитів у крові $1,7 \times 10^{12}/л$ (норма $5,0 \times 10^{12}/л$)

Шлункова секреція 0,4 л/добу (норма 2,5 л/добу)

рН шлункового соку 7,0 (норма 1,5).

Еритроцити хворого мали незвичайну форму та великі розміри: діаметр 12-14 мм (норма 7-8 мкм). Поставлений **діагноз - хвороба Аддісона-Бірмера** (злаякісна,

перніціозна анемія).

Це захворювання зазвичай розвивається як прояв авітамінозу В12. Після з'ясування умов життя та харчування хворого встановлено, що з їжею він отримував достатню кількість вітаміну В12. Включення до раціону яловичої печінки з кров'ю не призвело до лікування. В даному випадку авітаміноз є ендогенним і може бути пов'язаний з порушенням його всмоктування у кишечнику. Відомо, що транспорт цього вітаміну через мембрану ентероцитів кишечника здійснюється в комплексі з фактором Касла, який повинен утримуватися в шлунковому соку. Знижена шлункова секреція, порушення кислотності шлункового соку, а також болі в ділянці шлунка та зниження апетиту, очевидно, свідчать про порушення роботи шлунково-кишкового тракту (у хворого був виявлений гастрит), що призвело до порушення вироблення фактора Касла. Злоякісна анемія зазвичай розвивається як ускладнення гастриту, причому таких його форм, у яких різко знижується утворення шлункового соку. Розвиток анемії-це вже наслідок нестачі вітаміну В12 в тканинах. У розвитку анемії основна роль належить дефіциту метилкобаламіну, який є кофактором у реакціях трансметилування при синтезі нуклеотидів та нуклеїнових кислот, у зв'язку з чим синтез нуклеїнових кислот порушується. Це проявляється насамперед у тканинах з інтенсивною клітинною проліферацією, наприклад, кровотворної тканини. Розподіл і дозрівання клітин еритроцитарного ряду порушуються, частина клітин-попередників руйнується в кістковому мозку, у циркулюючій крові кількість еритроцитів різко зменшено, розміри їх збільшені. За відсутності лікування настають зміни й інших тканинах, хвороба закінчується загибеллю хворого. Інша коферментна форма вітаміну В12 бере участь у метаболізмі метилмалонової кислоти, що утворюється при окисленні жирних кислот з непарним числом вуглецевих атомів, а також з амінокислот з розгалуженим вуглецевим ланцюгом. При дефіциті вітаміну В12 метилмалонова кислота, накопичуючись в організмі, служить отрутою для тканин, особливо нервової тканини та за відсутності лікування викликає дегенерацію задньобочкових стовпів спинного мозку. Це супроводжується посиленням виділення метилмалонату із сечею, тому визначення її у сечі є основою лабораторної діагностики перніціозної анемії.

Таким чином, у цьому випадку діагноз поставлений правильно.

Вітамін С - аскорбінова кислота - антискорбутний (що запобігає цингу) - бере участь у біологічному окисненні, підтримці SH-груп у відновленій формі, в реакціях гідроксилювання - синтезі колагену, синтезі стероїдних гормонів, глікогену, жовчних кислот, адреналіну, гіалуронової регенерації тканин. Є антиоксидантом. За хімічною структурою, як раніше, - це лактон кислоти, близький до структури глюкози. Тому багато тварин можуть синтезувати її з глюкози. Тільки організм людини, мавпи та морської свинки має отримувати її з їжею, т.к. не здатний до такого синтезу. Найбільш характерною ознакою недостатності вітаміну С є втрата організмом здатності депонувати міжклітинні речовини, що «цементують», що викликає ураження судинних стінок і опорних тканин. Відкрито 1907 р. Добова потреба 50-100 мг. Міститься в продуктах рослинного походження - цитрусових, картоплі, перці, хріні, салаті,

горобині смородині, шипшині та ін. ясен, точкові крововиливи у шкірі); **порушення колагеноутворення призводить** до остеопорозу-ламкості кісток, деформації суглобів, поганого загоєння ран. Вітамін С добре всмоктується в кишечнику, частково в шлунку, найбільше накопичується в печінці та корі надниркових залоз. З діагностичною метою її концентрацію визначають у плазмі та лейкоцитах.

Вітамін В3 - пантотенова кислота - антидерматитний - входить до структури КоА, який бере участь у **реакціях розпаду та синтезу жирних кислот, декарбоксилювання кетокислот**, синтезі холестеролу, стероїдних гормонів і т.д. **Відкритий** в 1933 р. Вільямсом і, оскільки цей вітамін дуже поширений - його назва походить від грецьк. pantoten- всюди. **Джерела** його-печінка, яєчний жовток, дріжджі, зелена частина рослин. Цей вітамін **синтезується мікрофлорою кишечника**. **Добова потреба** – 10-15 мг. **Клінічні прояви пантотенової недостатності** у людини-дерматити, ураження слизових оболонок, дегенеративні зміни залоз внутрішньої секреції (наприклад, надниркових залоз) і нервової системи (неврити, паралічі), пошкодження серця та нирок, депігментація та випадання волосся, припинення росту, виснаження та ін.

Вітамін Р (рутин, цитрин)-біофлавоноїди; вітамін проникності; Входить до складу **ферментів**, що каталізують окисно-відновні процеси, **інгібітор гіалуронідази** (стабілізує основну речовину сполучної тканини), **підсилювач дії вітаміну С**, має антиоксидантні властивості. **Добова потреба-25-50 мг.** **Міститься** в рослинах - овочах і фруктах, багатих вітаміном С. Випускаються препарати, багаті цим вітаміном - чайні катехіни, рутин, кверцетин, гесперидин та ін. **Недостатність цього вітаміну призводить до підвищеної проникності кровоносних судин**, що супроводжується кровоточивістю, крововиливами, болями в кінцівках.

Методи визначення вітамінів можна поділити на фізико-хімічні та біологічні. Серед них можна назвати:

1. Кольорові реакції з хімічними сполуками, колориметрія.
2. Спектрофотометричні методи- наприклад, вітамін А можна визначати за специфічною смугою поглинання 328-330 нм, за коефіцієнтом поглинання.
3. Флюориметричні методи-наприклад, визначення вітамінів В1, В2.
4. Титриметричні методи-визначення вітаміну С-титрують в кислому середовищі 2,6-дихлорфеноліндифенолом.
5. Біологічні методи - визначення мінімальної кількості вітаміну, яке при додаванні до їжі, позбавленої даного вітаміну, оберігає експериментальну тварину від авітамінозу, що приймається за одиницю цього вітаміну.

5.2. Нанотехнології в харчуванні-НАНО (грец.)-карликовий, нанометр-1/мільярдна метра-технології, які оперують об'єктами з дуже маленькими розмірами.

Сільське господарство зміниться. Комплекси нанороботів замінять «природні машини» для виробництва їжі-рослини та тварин.

Замість довгих ланцюжків» Грунт-CO₂- ФОТОСИНТЕЗ-ТРАВА-КОРОВА-МОЛОКО залишаться лише Грунт-НАНОРОБОТИ-МОЛОКО або одразу ТВОРИГ або ОЛІЯ або одразу М'ЯСО. Вже смажене, але без холестерину.



РИЧАРД ФИЛЛИПС ФЕЙНМАН – стояв біля витоків нанотехнологій 1959 року прочитав свою знамениту лекцію під назвою «Там унизу ще багато місця».:.

Поки що ми змушені користуватися атомарними структурами, які пропонує нам природа. Але в принципі можна синтезувати будь-яку речовину за заданою хімічною формулою.

Поняття нанотехніки- введено японцем Норіо Танігучі у 1974 р.

Перші засоби для створення нанотехніки винайдені у швейцарських лабораторіях фірми IBM.

1982 - растровий тунельний мікроскоп, Нобелівська премія. Стало можливим маніпулювання найдрібнішими частинками матерії.

Найменша у світі ручка малює на поверхні золота кола в кілька атомів діаметром. Коробочка з довжиною ребра кілька нм, що відкривається і закривається за допомогою прикладеного імпульсу 1990- компанія XEROX- створила робота, який здатний виловлювати молекули, проводити їх через особливу мембрану, а потім атоми розташовувати в довільному порядку.

Група дослідників Нью-Йоркського університету працює над проектом створення наноробота, який пересуватиметься по кровоносній системі. Він очищатиме організм від мікробів або від ракових клітин, що зароджуються, а кровоносну систему від відкладень холестерину. Наноробот зможе вивчити, а потім виправити характеристики клітин.

Потужні корпорації, такі як "Футжицу", "Інтель" вкладають гроші в нанотехнології. Уряд США за 2005-2007 р.р. вклало понад 1 млрд долл.

Скоро почнуть використовувати нанотехнології для виготовлення

комп'ютерів та накопичувальних пристроїв надмалих розмірів.

Прототип рою нанороботів - Smart dust - розумний пил. Її створила група дослідників під керівництвом професора Майкла Сейлора з університету в Каліфорнії в Сан-Дієго, професора хімії та біохімії.

МАЙКЛ СЕЙЛОР - професор ун-ту Каліфорнії в Сан-Дієго

Розумні мікроскопічні частинки можна використовувати для створення мініатюрних пристроїв, що просуваються по венах та артеріям до певних цілей, виявляти там хімічні чи біологічні склади, передавати інформацію до зовнішнього світу.

Контролювати чистоту морської чи питної води, виявляти хімічні чи біологічні агенти у повітрі, знищувати пошкоджені клітини в організмі людини.

ДЖЕЙМС ТУР та його група з Техаського ун-ту ім. Райса-створили найменший у світі діючий автомобіль. Його ширина 4 нм (трохи більше, ніж товщина ДНК), його колесо-це сфера з 60 атомів. Його конкуренти вже представляли об'єкти нанометрового масштабу, зовні схожі на автомобілі. Але Тур домігся того, що його конструкція котиться поверхнею, як котяться автомобілі на своїх колесах.

ПЕРСПЕКТИВИ НАНОТЕХНОЛОГІЙ-десятки нанороботів під управлінням нанокomp'ютерів зберуть нанозаводи, здатні створювати з окремих атомів інші наномашини.

Такі пристрої називаються **АСЕМБЛЕРАМИ (ЗБИРАЛЬНИКАМИ)**.

За 1000 с (15 хв) асемблер може скопіювати самого себе. Його можна запрограмувати так, щоб він побудував щось ще свого розміру з тією ж швидкістю.

Отже, 1 тонна асемблерів зможе побудувати 1 тонну ще чогось.

Наприклад, **підприємство майбутнього виробництва двигунів для ракет**. У приміщенні бачимо величезний чан, в його центрі - опорна плита, на якій знаходиться «насіння» - нанокomp'ютер з інформацією про майбутню конструкцію, що зберігається в ньому.

На поверхні насіння є місця для прикріплення до нього асемблерів.

Натискаємо кнопку, включаємо насоси, якими тече молочно-біла рідина, що містить асемблери, які виростили і перепрограмували в іншому чані. Асемблер прилипає до «насіння», і інформація «насіння» надходить до комп'ютера асемблера. З хаосу рідини формується щось типу кристала. Оскільки кожен асемблер знає своє місце в плані, він зачіплює інші асемблери, тільки коли необхідно.

За кілька годин каркас з асемблерів виростає так, що вже відповідає запланованій кінцевій формі ракетного двигуна.

Знову включаємо насоси чана, які замінюють молочну рідину чистою сумішшю органічних розчинників і розчинених речовин, + алюмінієві сплави, + компоненти, збагачені киснем, що формує готовий двигун, який сохне.

На базі нанотехніки – можна створювати предмети, що змінюють свою форму та властивості. Наприклад, автомобіль, який відрощує додаткові сидіння залежно від кількості пасажирів.

К.ЕРІК ДРЕКСЛЕР- провідний спеціаліст з нанотехнологій-«наше суспільство

може не впоратися з наслідками нанотехнологій.

ДЖОН РОБЕРТ МАРЛОУ - написав книгу "Нано" - про небезпеку неконтрольованого розмноження мікроскопічних роботів, "gray goo problem" - проблема сірого слизу, на яку перетвориться все живе на Землі, будучи розібраним нанороботами на молекули.

Вирішення проблеми «суперчерв» - складний наноустрій, який охоплюватиме всю земну кулю і реагуватиме на неконтрольоване розмноження нанороботів, розбираючи їх на атоми.

«Суперчерв» повинен реагувати миттєво і мати доступ до будь-якої точки земної кулі. Він складатиметься з антинанороботів.

5.3. Біохімія крові. Дихальна функція еритроцитів. Біохімія і патохімія гемоглобінів. Ацидоз. Алкалоз.

КРОВ- це рідка тканина організму, його внутрішнє середовище, що забезпечує зв'язок та інтеграцію обміну речовин різних тканин.

У крові є формові елементи та плазма.

КРОВ

/		\	
ФОРМЕННІ ЕЛЕМЕНТИ		ПЛАЗМА	
Еритроцити-44%		55-60% от V крові	
Лейкоцити		/	
тромбоцити		\	
(40-45% от V крові)		H ₂ O 90%	органіч.реч-ни
			білки
			вуглеводи
			ліпіди
			біорегулятори
			неорганічні речовини

ЗГОРТАННЯ

/		\			
ФОРМЕННІ ЕЛЕМЕНТИ		ЗГУСТОК			
		ФІБРИН (з ФГ)			
Сироватка крові - це плазма, позбавлена фібриногену					
Співвідношення ПЛАЗМА/ФОРМЕННІ ЕЛЕМЕНТИ отримало назву					
ГЕМАТОКРИТНЕ ЧИСЛО , яке змінюється при патологіях, що					
супроводжуються розладами гемодинаміки та мікроциркуляції					

ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ ФУНКЦІЇ КРОВІ

Дихальна -

Трофічна -

Видільна (екскреторна)-

Захисна

Регуляторна-

ДИХАЛЬНА ФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ. БІОХІМІЯ І ПАТОХІМІЯ

ГЕМОГЛОБІНІВ

Еритроцити- складають 1/3 об'єму крові (5-6 л) у дорослої людини

Виконують перенесення O_2 и CO_2 .

O_2 погано розчиняється у воді.

Тому майже увесь O_2 , переносимий кров'ю, пов'язан з гемоглобіном, а не плазмою.

Нормальні еритроцити мають розмір 6-9 мкм, являють собою двояковогнуті диски. **Утворюються в червоному кістковому мозку** з попередників, які втрачають органели та синтезують багато гемоглобіну..

Попередники проходять стадії перетворення: **еритробласти-пронормобласти-нормобласти-зрілі еритроцити** (нормоцити).

У клітинах - попередниках виявлено багато мРНК **У зрілих еритроцитах немає рибосом та мітохондрій**. Еритроцити-рудиментарні клітини, нездатні до самовідтворення. Час їх життя-110-120 днів, на добу руйнується і синтезується близько 200-250 млрд клітин.

Головна функція еритроцитів-перенесення Нб (і за його допомогою O_2 , CO_2).

Його в цитозолі приблизно 34%.

В артеріальній крові Нб насичений киснем на 96%, у венозній на 64%.

Енергію-еритроцити отримують за рахунок анаеробного гліколізу. **90% глюкози** в еритроцитах розпадається **шляхом анаеробного гліколізу**, **10% - ПФП**. В обміні речовин в еритроцитах **кисень не використовується**.

Швидкість еритропоезу регулюється **еритропоетинами** (виробляються в нирках, печінці, селезінці).

Мембрани еритроцитів мають «скелет, каркас» - з **5** основних білків і безлічі мінорних. За хімічною природою ці білки-глікопротеїни.

Один з основних білків-глікофорин. Це інтегральний білок у мембрані еритроцитів. М-30 000, 130 ак. 60% молекули - залишки цукрів.

І кінець поліпептидного ланцюга білка, звернений у зовнішнє середовище, - **гідрофільна голова з 15 олігосахаридних ланцюгів**, містить АГ-детермінанти, що визначають групи крові (А,В,О). Має вигляд кущика на зовнішній поверхні еритроциту..

ІІ кінець, звернений в цитозоль має багато залишків асп і глу кислот, негативний заряд.

Посередині молекули глікофोरину - 30 ак - гідрофобна ділянка, що проходить через ліпідний шар.

Спектрин- **важливий білок мембрани еритроцитів** (20% всіх білків мембрани), розташований на внутрішній поверхні мембрани, має 4 поліпептидні ланцюги, М~1 млн. Ланцюги утворюють довгі гнучкі стрижні довжиною 100-200 нм, зв'язуються з іншими білками і еритроцитів, утворюють скелет, каркас, на якому кріпляться специфічні ліпіди та мембранні білки. **ПФШ** в еритроцитах дає НАДФН, який оберігає ненасичені жирні кислоти, що входять до складу клітинної мембрани від взаємодії з киснем.

Він сприяє підтримці Fe^{2+} в гемоглобіні (нормального ступеня окислення

заліза). **Дефект ферменту ПФШ Г-6-ФДГ-зи** призводить до гемолізу еритроцитів при прийнятті таких ліків як хінін та сульфаніламід, до розвитку анемії.

Лектини-специфічні рослинні та тваринні білки, здатні зв'язуватися з еритроцитами і викликати їх аглютинацію (від лат. legere-підбирати, вибирати). Вони здатні зв'язуватись зі специфічними вуглеводними групами на поверхні клітин. Наприклад, конканавалін А з мелевидної конавалії зв'язується з Д-глюкозою і Д-маннозою, а лектин з бобів сої-з Д-галактозою і N-ацетил-Д-галактозаміном.

Лектинів відкрито більш 1000.

Їх специфічність і важливе практичне значення проявляються в тому, що вони здатні розрізняти еритроцити трьох типів - А, В, по структурі олігосахаридних груп глікофору. Лектин із квасолі Ліма викликає аглютинацію тільки еритроцитів типу А.

Специфічні глікопротеїни є на поверхні не тільки еритроцитів, а й інших клітин тварин тканин.

Гемоглобін- це гемопротеїн, що складається з **білкової (глобін) та небілкової (гем) частин**.

Біологічна роль гемоглобіну полягає у доставці кисню від легень до тканин та у виведенні з тканин через легені вуглекислого газу.

Глобін - це білок з четвертинною структурою, що складається з 4-х субодиниць (протомерів) - 4-х поліпептидних ланцюгів з $M = 64,5$ кД, які розрізняються за хімічною будовою в різних типах гемоглобіну.

Гем во всех типах гемоглобина одинаковий.

Кожен із поліпептидних ланцюгів глобіну з'єднаний з одним гемом. Тобто молекула гемоглобіну містить чотири поліпептидні ланцюги та чотири геми.

Гем - порфірин - складається з чотирьох піррольних ядер, з'єднаних між собою метиновими містками. Порфіринове кільце пов'язане з атомом двовалентного заліза.

Гем-простетична група не тільки гемоглобіну, але і міоглобіну (м'язи), дихальних ферментів клітини як каталаза, пероксидаза, цитохроми.

Типи гемоглобіну-розрізняються амінокислотним складом поліпептидних ланцюгів.

HbA (adult-дорослий)- 96-99% всього Hb – в глобіні є 2α (141 ак) и 2β (146 ак) ланцюга.

HbA₂- містить по 2α и 2δ полипептидні ланцюга. Його кількість не перевищує 2,5% від загального Hb.

HbF- фетальний (foetus-плід)- містить по 2 α и 2 γ поліпептидні ланцюга. У дорослої людини $\sim 1,5\%$ від усього гемоглобіну. У крові плода-це основна форма Hb (80%); він краще фіксує кисень; до 1 року життя замінюється на HbA.. Якщо у дорослої людини HbF більше за норму в 20-30 разів - це призводить до гіпоксії (Hb не здатний до нормального транспорту кисню).

ГЕМОГЛОБІНОПАТІЇ-патології, пов'язані з мутаціями-заміна навіть однієї якої-небудь амінокислоти в молекулі гемоглобіну на іншу.

Наприклад, серповидноклітинна анемія-зумовлена появою HbS- у β -ланцюгах глутамінова кислота замінюється на валін (погано розчинний, випадає у вигляді веретеноподібних кристалів, які деформують еритроцити) і призводить до їх масивного гемолізу. HbS- $\downarrow$ спорідненості до O₂ та утворення ниткоподібних агрегатів

HbC- 6 Glu $\rightarrow$ 6 Lys $\rightarrow$ $\uparrow$ гемолізу $\rightarrow$ анемії

HbA1C – глікозильований Hb в еритроцитах при некомпенсованому цукровому діабеті.

Похідні гемоглобіну утворюються у фізіологічних умовах відповідно до його функціонального призначення:

оксигемоглобін (HbO₂),

карбгемоглобін (HbCO₂),

карбоксигемоглобін (HbCO),

метгемоглобін (MetHb).

При високому парціальному тиску (90-100 мм рт.ст.) кисню гемоглобін приєднує O₂ (альвеоли) При низькому (25-40 мм) у венозних капілярах-віддає кисень.

HbCO₂ эта сполука Hb з CO₂ – **неміцна сполука** (як і оксигемоглобін)- **легко віддає CO₂ при надходженні у легені**. Зв'язок із CO₂ утворює не гем, а вільні NH₂-гр. амінокислот.

HbCO- дуже міцне з'єднання, утворюється при отруєнні організму чадним газом, Hb втрачає здатність зв'язувати кисень-настає смерть від ядухи.

MetHb- утворюється при окисленні 2-валентного заліза в 3-валентне, що надає крові коричнево-зелене забарвлення. У нормі – 2% загального Hb. Накопичення в крові - патологія-пов'язана з генетичним дефектом або набутого характеру-при отруєнні оксидами азоту, ціанідами та ін. MetHb позбавлений здатності зв'язуватися з киснем.

Патологічні стани, що виникають через патологічні форми Hb, що супроводжуються порушенням кисневої транспортної функції Hb-гемоглобінози.

ГЕМОГЛОБІНОЗИ

/ ГЕМОГЛОБІНОПАТІЇ

Молекулярний
дефект первинної
структури поліпептидних
ланцюгів α або β

\ ТАЛАСЕМІЇ

уроджені дефекти
синтезу Hb, коли
взагалі відсутні β
або α -цепи
(гемолітичні анемії)

Типова S-подібна крива зв'язування гемоглобіном кисню - залежність ступеня оксигенації (% від макс.) від парціального тиску кисню для **Hb (II) та міоглобіну (I)**.

Вона свідчить про **кооперативний характер процесу зв'язування**. Приєднання молекули кисню до першої субодиниці Hb внаслідок конформаційних змін, які мають місце в гемопротейні, підвищують здатність гемопротейну до взаємодії з подальшими трьома O₂. **Спорідненість Hb до IV молекули O₂ у 300 разів більша, ніж до.**

Звільненню O₂ з HbO₂ сприяє градієнт парціального тиску кисню pO₂ у напрямку альвеоли (100 мм рт.ст.) → артеріальна кров (90 мм рт.ст.) → венозна кров (40 мм рт.ст.) → мох клітин (0-5 мм)

Використання кисню в цитохромоксидазній реакції створює в мітохондріях "кисневий вакуум".

Зв'язування Hb с H⁺ и CO₂ → ↓ HbO₂

Зниження здатності гема до взаємодії з O₂, негативний вплив ↓pH та ↑CO₂ на освіту HbO₂ називається **ефект Бора**- він пов'язаний з конформаційними змінами в молекулі гемопротейну.

2,3-дифосфогліцерат (2,3-ДФГК) - метаболіт гліколізу - важливий регуляторний фактор, наявність його в еритроцитах сприяє звільненню кисню з HbO₂ в тканинах.

Його концентрація в еритроцитах 5 мм відповідає концентрації гемоглобіну.

2,3-ДФГК → ↓ спорідненості Hb к O₂ т.е → ↓ HbO₂

МЕХАНІЗМИ ТРАНСПОРТУ CO₂ ВІД ТКАНИН ДО ЛЕГЕНЬ

CO₂ утворюється в клітинах у реакціях **декарбоксилювання**.

CO₂, що надходить у кров через стінки капілярів, **частково розчиняється у плазмі**.

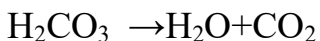
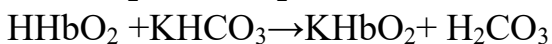
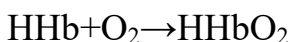
Але **більшість CO₂ утворює бікарбонати**, які надходять у легені.

Так як **Hb має властивості кислоти HHb**, і його **кислотні властивості ↑ при оксигенації (HHbO₂)**, він **здатний взаємодіяти з бікарбонатами (KHCO₃)** з утворенням вугільної кислоти (H₂CO₃), що і відбувається в легневих капілярах.

Дисоціація вугільної кислоти H₂CO₃ → ↑CO₂+H₂O призводить до того, що CO₂ виділяється з легенів у процесі зовнішнього дихання.

Таким чином,:

1. У легeneвих капілярах



2. У капілярах периферичних тканин:



$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ - утворення H_2CO_3 в еритроцитах за рахунок CO_2 , який утворюється при декарбоксилуванні



Бікарбонат (HCO_3^-) → з еритроцита у плазму за рахунок обміну з аніоном Cl^- й → в легені

КИСЛОТНО-ОСНОВНИЙ СТАН. БУФЕРНІ СИСТЕМИ КРОВІ

Кров відіграє роль у підтримці кислотно-основного гомеостазу, певному співвідношенні між концентрацією $[\text{H}^+]$ та $[\text{OH}^-]$ -іонів у біологічних рідинах..

У здорової людини підтримується постійна концентрація $[\text{H}^+]$ -іонів. Наприклад, в артеріальній плазмі 10-7,36 або $\text{pH} = 7,36$, тобто реакція нормальної крові слаболужна.

РЕГУЛЯЦІЯ КОС (кислотно-основного стану) ЗДІЙСНЮЄТЬСЯ ЗА РАХУНОК БУФЕРНИХ СИСТЕМ КРОВІ І ФУНКЦІОНУВАННЯ ЛЕГЕНЬ І НИРОК

Буферні системи - це суміші слабких кислот (разом із солями цих кислот) та сильних основ, які нейтралізують відповідно, основи та кислоти, які можуть накопичуватися в організмі під час обміну речовин та протидіють відхиленню pH від фізіологічного рівня.

Кислотність у бікарбонатній системі може бути розрахована за рівнянням ГЕНДЕЛЬСОНА-ХАССЕЛЬБАХА

$$\text{pH} = 6,1 + \lg[\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2]$$

Існує постійне співвідношення між концентрацією CO_2 та бікарбонату натрію в плазмі крові

$[\text{CO}_2] / [\text{NaHCO}_3] = 1/18 - 1/20$, т.е. концентрація бікарбонатів в 18-20 разів більше, ніж CO_2 ('це-лужний резерв', запас - протистоїть зсувам pH у кислую сторону ↓ лужного резерву → до утворення H_2CO_3 , який не накопичується, а → $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \uparrow \text{CO}_2$ легеньми.

pH будь-якої буферної системи можна розрахувати за рівнянням: $\text{pH} = \text{pK}$ кислоти + $\lg [\text{соль}] / [\text{кислота}]$

БУФЕРНІ СИСТЕМИ КРОВІ

- бікарбонатна система
- фосфатна система
- система білків плазми
- система $\text{Hb} \rightarrow \text{HbO}_2$

Бікарбонатна і гемоглобінова системи- найбільш важливі для клінічної практики лікаря, працюючого у відділенні реанімації

ЛЕГЕНІ І НИРКИ – беруть участь у підтримці КОС.

Нирки сприяють екскреції кислих чи лужних продуктів чи затримці лужних продуктів шляхом реабсорбції бікарбонатів.

До варіантів ПОРУШЕНЬ КОС відносяться:

Ацидоз→↑кислих сполук

Алкалоз→↑основних сполук

Метаболічний

Ацидоз- ↓концентрації HCO_3^- через↑ в організмі кислот або

↓ луг

Алкалоз-↑концентрації HCO_3^- через втрати організмом кислот або ↑ лугів

Дихальний (респіраторний)

Ацидоз-↑концентрації H_2CO_3 через -порушення виділення CO_2 легеньми

Алкалоз-↓вмісту у крові H_2CO_3 через гіпервентиляцію легень або ↑ виділення CO_2

5.4. Білки плазми крові. Загальний білок. Білки гострої фази. Їх роль в діагностиці патологій. Клінічні завдання.

Синтез білків плазми крові відбувається в печінці та РЕС.

Кількість білків крові набагато більша, ніж у тканинах. Сумарна кількість білків плазми дорослої людини становить 67-87 г/л (ЗАГАЛЬНИЙ БІЛОК).

АЛЬБУМІНИ складають 45-55 г/л

ГЛОБУЛІНИ – 20-30 г/л

ФІБРИНОГЕН- 2-4 г/л.

Білки плазми виконують в організмі дуже важливі функції.

ФУНКЦІЇ БІЛКІВ КРОВІ:

1. Підтримка онкотичного тиску - білки гідрофільні, утримують воду - забезпечують постійний об'єм крові
2. Участь у згортанні крові (ФГ)
3. Визначають в'язкість крові
4. Підтримка рН, т.як. білки- одна з буферних систем крові
5. Транспортна функція- переносять у тканини решту речовин (холестерин, білірубін, іони Fe, Ca,Cu, НЭЖК, ліки, гормони
6. Імунологічний захист
7. Підтримка рівня катіонів (40-50% Ca пов'язано з білками
8. Резерв амінокислот у разі крайнього виснаження
9. Інгібітори протеїназ
10. Ферменти
11. Попередники активних пептидів (кініноген→брадикінін).

Зниження ЗАГАЛЬНОГО БІЛКУ може бути фізіологічним (новонароджені - 47-68 г / л) або вторинні зміни. Можливі два основних варіанти відхилення вмісту загального білка в крові від норми-**гіперпротеїнемія** (збільшення) та

гіпопротеїнемія (зниження порівняно з нормою).

Гіперпротеїнемія

пов'язана із втратою рідини організмом або зниженням синтезу білка

/ відносна	\ абсолютна
(згущення крові) пов'язана із втратою рідини (дегідратація) - опіки - посилене потіння - невраховане блювання - діарея - непроходимість кишечника	пов'язана із ↑утворенням білків - у відповідь на ↓альбуміна - гіперглобулінемія при інфекційному або токсичному ураженні РЭС - при мієломній хворобі нароботка специфічних білків (парапротеїнів), У сечі-білки Бенс-Джонса - хвороба Вальденстрема (макроглобулінемія) нароботка білка з дуже великою Мм~1 млн-1,6 млн (120-160 г/л)

Гіпопротеїнемія - виникає головним чином за рахунок альбуміну, що є постійним патогенетично важливим симптомом нефротичного синдрому. Загальний білок знижується до 30-40 г/л

↓ синтезу білка (білкове голодування, неповноцінність білків, порушення процесів перетравлення та всмоктування, тяжкі захворювання печінки)

- втрата білка з кров'яного русла (↑крововтрата, ↑раневої поверхні, ↑опікової поверхні, кавернозні процеси в легенях, порушення в шлунково-кишковому тракті)
- втрата білка із сечею (ниркові хвороби)
- ↓проникності судинних мембран (алергізація, накопичення ексудатів)
- надлишковий катаболізм (важкі інфекції, ендокринні захворювання - гіпертиреоз, хвороба Кушинга, гарячкові захворювання, пухлини, тяжкі травми).

У клініці різних захворювань трапляються випадки відносної гіпопротеїнемії (розведення):

- помилка забору
- тяжка серцево-судинна недостатність
- декомпенсований цироз печінки

вливання рідини при гемотрансфузії

У клініці останнім часом все частіше стикаються з **парапротеїнеміями** - появою в плазмі крові білків, невластивих здоровому організму, наприклад,

- при мієломній хворобі на електрофореграмі з'являється б-а фракція (між β і γ-глобулінової фракцією, в сечі з'являється білок Бенс-Джонса.

- поява в крові **С-реактивного білка** при запальних процесах (в нормі його дуже мало) - **можна також розглядати як варіант парапротейнемії**
- поява інтерферону- (з'являється в крові у відповідь на впровадження вірусу, має захисне значення, блокує нуклеїнові кислоти)
- хвороба Вальденстрема-макроглобулінемія
- поява кріоглобулінів при мієломі, цирозі печінки, нефрозі, ревматизмі та ін. - випадають в осад при $t_0C < 37^0C$, рухаються у складі γ -фракції
- пухлинні маркери (онкомаркери) - білки з вуглеводним або ліпідним компонентом - альфа-фетопротеїн, РЕА (раковий ембріональний антиген), продукти онкогенів, ростові та трансформуючі фактори та ін.

АЛЬБУМІНИ- 55-66 % загального білка.

АЛЬФА-ГЛОБУЛІНИ- гаптоглобін, церулоплазмін, α -ліпопротеїни, патологічні білки; α -фетопротеїн, СРБ. Належать до білків «гострої фази». При електрофорезі діляться на α_1 та α_2 .

БЕТА-ГЛОБУЛІНИ: β - та пре- β -ліпопротеїни, фібриноген, плазміноген, трансферрини, ліпопротеїніпаза.

Збільшення фракції β -глобулінів спостерігається при хронічних захворюваннях

ГАММА-ГЛОБУЛІНИ: антитела (Ig- иммуноглобулины), белковые факторы свертывания крови, агглютинины, криоглобулины.

У патології гамма-глобулінів зустрічається **гіпо-гаммаглобулінемія**; при зниженні продукції антитіл при ураженнях імунної системи будь-якої етіології; **гіпер-гаммаглобулінемія**; при активації імунних реакцій з посиленням синтезом глобулінів; , бронхіті, туберкульозі, легневих абсцесах, колагенозах, а також у **період одужання від інфекцій** (активація імунних процесів).

Вивчення динаміки вмісту кожного з перерахованих білків може бути джерелом діагностичної інформації.

БІЛКИ ГОСТРОЇ ФАЗИ ЗАПАЛЕННЯ- концентрація їх при гострих станах зростає в декілька разів

Гострофазовий білок **орозомукоїд**

Гострофазовий білок **α_1 -антитрипсин**

Фібриноген-гострофазовий білок-його вміст підвищується при гострих запальних процесах, пухлинах легень і шлунка, туберкульозі-активному процесі, некротичних процесах, хронічних захворюваннях нирок-в 2-3 рази, досягаючи максимуму на 2 добу.

Зниження вмісту фібриногену спостерігається при печінкових захворюваннях, т.к. знижується його синтез, а також у післяопераційному та післяпологовому періодах, гострому фібринолізі. Сприяє тромбоутворенню для припинення кровотечі. Відомі випадки афібриногенемії - спадкове захворювання, пов'язане з відсутністю синтезу фібриногену.

С-реактивний білок (названий у зв'язку зі здатністю реагувати з С-полісахарид клітинної стінки пневмокока) - глікопротеїн. Його молекула є пентамером з $M_m \sim 110000-144000$, одна субодиниця налічує 187 амінокислотних залишків. У

молекулі є ділянки зв'язування IgG і компонентів комплементу C1q C3a. Цей білок активує систему комплементу, інгібує агрегацію тромбоцитів (Тр), активацію фагоцитозу. У сироватці крові здорової людини міститься у слідових кількостях ($\sim 0,01$ г/л), а при запаленнях його концентрація підвищується у 20-200 разів, досягає максимуму через 50 годин. Його поява притаманно гострого періоду захворювань.

Гаптоглобін (Hr)

Біологічні функції гаптоглобіну:

1. Пов'язує $\text{HbO}_2 \rightarrow \text{Hr-HbO}_2$ и зберігає Fe.
2. Гострофазовий білок, рівень підвищується рано, через 4-6 годин на 1,3 разу.
3. Захищає нирки від гемосидерозу (Hr-HbO_2 не проходить через нирки).
4. Комплекс його з гемоглобіном має пероксидазні властивості, забезпечує бактерицидність; інгібітор лізосомальних ферментів; бере участь у реакціях імунітету (Hr-система більш давня, ніж Ig).
5. Транспорт вітаміну B_{12} .

Церулоплазмін-недостатність **церулоплазміну-Хвороба** **Вільсона-Коновалова-**, має значення ступінь накопичення іонів міді в ЦНС-не пов'язує Cu^{++} , яка відкладається в печінці, нирках та ін, $\uparrow$ в сечі $\rightarrow$ розумова відсталість, цироз, сліпота. Причина-порушення перетворення його неактивного попередника на активний білок. Використовувати препарати церулоплазміну немає сенсу, т.к. мідь не обмінюється.

Вроджений недолік систем всмоктування міді з кишечника-проявляється у вигляді **хвороби Менкеса** (хвороба кучерявого волосся).

Церулоплазмін- це **оксидаза аскорбінової кислоти**, адреналіну та ін., **класичний острофазовий білок**-його рівень підвищується при гострих запальних процесах на 5-8 с, активатор гемопоетичних процесів ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$), сприяє включенню заліза в трансферин, сприяє мобілізації заліза з депо як ферооксидази, що входить до складу) .

Імуноглобуліни крові (Ig A, IgG, Ig E, IgM) – **білки γ -глобулінової фракції плазми крові**, які виконують функцію антитіл, основних ефекторів гуморального імунітету.

Кожна молекула Ig має 2 легкі (по 220 ак) і 2 важкі (450-575 ак) ланцюга, різне поєднання ланцюгів визначає клас імуноглобуліну. Наприклад, $\text{IgG} - \lambda 2\mu 2$

Кініни (кінін-гормони) – звільняються з неактивних попередників, які присутні у плазмі крові та міжтканинної рідини-**КІНІНОГЕНІВ**. Надають гіпотензивну дію на гладку мускулатуру судин та капілярну мембрану (розслаблення). З'являються у крові через кілька секунд після пошкодження капілярів, з ними пов'язана активація фактора XII (фактора Хагемана). Найважливіші кініни плазми - **брадикінін** (9ак), **каллідін** (10 ак), метіоніл-лізил-

брадикінін.. Брадикінін сприяє підвищенню проникності капілярів, що призводить до набряку та болю. Його дія- короткочасно, т.к. молекула його руйнується під впливом ферментів кініназ, які пригнічуються хелатними комплексами (ЕДТА, цистеїн та ін.).

КІНІНОГЕН → КІНІН

↑

ФЕРМЕНТИ-КАЛЛІКРЕЇНИ

колаген

↓

ФХ (фактор Хагемана)-ХІІ→активний фактор ХІІа

↓

↓←←

каллікреїн

←←←←

↓протеаза

активатор прекаллікреїна

брадикінін

↑хх←Інгібітори (трасилол и др.)

↑

каллідін- 10

У зв'язку зі значною роллю кінінів у патогенезі запальних процесів, у клінічній практиці широко використовуються лікарські препарати-**інгібітори кініноутворення-контрікал, гордокс, трасилол**. Приклад кінінів-лейкокінін

Трансферин (сидерофілін)-залізовмісний острофазовий білок. У нормі його концентрація у сироватці крові становить 2-3,7 г/л. Без заліза трансферрин може з'єднуватися з Cr, Cu, Co. До фізіологічних функцій цього білка можна віднести:

- 1) Зв'язування заліза (це важливо, тому що залізо у вільному стані токсично).
- 2) Транспорт заліза (з печінки до кісткового мозку).
- 3) Перешкода втраті заліза із сечею.

Інгібування зростання бактерій та вірусів (бактерицидний ефект).

ВАРІАНТИ ВІДХИЛЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТРАНСФЕРРИНУ В КРОВІ ВІД НОРМИ:

↑ **Трансферрина при:**

- вагітності
- Лікування естрогенами
- Використання естрогенних контрацептивів
- Залізодефіцитних анеміях
- Хронічної крововитраті

↓ **Трансферрина при витраті з організму:**

- нефротичний синдром, ХНН (хронічна ниркова недостатність)
- гастроентеропатії
- пухлини (розпад)
- печінкові захворювання
- атрансферрінемії (відсутні)
- гострих запальних захворюваннях

Останнім часом особлива увага приділяється білкам, що з'являються в плазмі крові при ряді онкологічних захворювань-онкомаркерам, до яких належить, наприклад, альфа-фетопротейн (АФП)-глікопротеїн з Мм ~70000Д, що містить

~4% вуглеводів. За своїм складом, за послідовністю амінокислот він дуже схожий на альбумін. Він має високу естроген-зв'язувальну здатність, виробляється жовтковим мішком, пізніше - печінкою ембріона, клітинами деяких пухлин. Значення визначення цього білка у плазмі або сироватці крові та інших біологічних рідинах можна сформулювати як:

- 1) Виявлення, моніторинг перебігу та ефективності терапії первинної гепатоцелюлярної карциноми.
- 2) Моніторинг та ефективність терапії герміном.
- 3) Виявлення пороків розвитку плода (дефекти нервової трубки та черевної стінки, синдром Дауна) та моніторинг стану плода на протязі вагітності

Приклади клінічних завдань на тему: КОС, метаболізм білків, білки плазми крові

4. Яка причина розвитку метаболічного ацидозу?

- А. Збільшення продукції, зниження окислення та ресинтезу молочної кислоти.
- В. Збільшення продукції, зниження окислення та ресинтезу кетонових тіл
- С. Втрата луг
- Д. Всі відповіді вірні *
- Е. Неефективна секреція іонів водню, затримка кислот

5. Яка причина розвитку метаболічного алкалозу?

- А. Некомпенсовані втрати іонів водню, втрати кислот
- В. Втрати калію
- С. Затримка або введення луг
- Д. Всі відповіді вірні *

6. Які зміни КОС крові, як правило, спостерігаються при задишці?

- А. Респіраторний ацидоз
- В. Респіраторний алкалоз*
- С. Метаболічний ацидоз
- Д. Метаболічний алкалоз

181. При аналізі крові хворого залишковий азот становив 48,0 ммоль/л (норма 14,2-28,4 ммоль/л), сечовина 15,3 ммоль/л (норма 2,5-8,3 ммоль/л). Про захворювання якого органу свідчать результати цього аналізу?

- А. Нирки*
- В. Печінка
- С. Серце
- Д. Легені
- Е. Селезінка

182. При аналізі крові хворого концентрація альбуміну становила 20г/л (норма 35-50 г/л), а також спостерігалось підвищення ЛДГ5. Захворюванню якого органу відповідає цей аналіз?

- А. Нирки
- В. Печінка *

С. Серце

Д. Легені

Е. Селезінка

184. У хворого С. діагностовано мієломну хворобу. Загальний білок становить 180 г/л (норма 65-85 г/л). Такий рівень білка можливий за рахунок:

А. Білка Бенс-Джонса*

В. Альбумінів

С. Гаптоглобулінів

Д. Імуноглобулінів

Е. Трансферрину

189. У хворого 38 років ревматизм в активній фазі. Визначення якого з наступних лабораторних показників сироватки має діагностичне значення при даній патології?

А. С-реактивного білка*

В. Сечової кислоти

С. Сечовини

Д. Креатиніну

Е. Трансферрину

191. Жінка 64 років скаржиться на частий біль у ділянці грудної кістки та хребта, переломи ребер. Лікар допустив мієломну хворобу (плазмоцитому). Який із наведених нижче лабораторних показників матиме найбільше значення?

А. Парапротеїнемія*

В. Гіперальбумінемія

С. Протеїнурія

Д. Гіпоглобулінемія

Е. Гіпопротеїнемія

193. Вкажіть яким білком сироватки крові зв'язується гемоглобін для перенесення до ретикулоендотеліальної системи печінки?

А. Гаптоглобіном*

В. Альбуміном

С. Церулоплазміном

Д. Трансферрином

Е. Ферритином

194. Які фракції залишкового азоту переважають у крові при продукційних гіперазотеміях?

А. Ліпіди, вуглеводи

В. Амінокислоти, сечовина*

С. Кетоніві тіла, білки

Д. Порфірини, білірубін

Е. Сечова кислота, холін

5.5. Біохімія згортаючої та фібринолітичної системи.

Засновник вчення про систему гемостазу- **Беліцер В.А.**

ЗГОРТАННЯ КРОВІ (коагуляція, гемостаз) - це фізіолого-біохімічний процес, завдяки якому кров втрачає свою плинність і утворює тромби (кров'яні згустки).

Система гемостазу складається із:

- Ферментів та додаткових біохімічних факторів плазми крові
- тромбоцитів та інш. клітин крові
- судинної стінки

Функції СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

- підтримання крові в рідкому стані всередині кровоносних судин
- попереджає та купує кровотечу з пошкоджених кровоносних судин
- знаходиться у тісному зв'язку з іншими фізіологічними системами

Регулюється ЦНС та периферичною НС, ендокринною системою, схильна до впливу простагландинів, кінінів та біогенних амінів (серотонін, гістамін та ін.).

Залежно від механізму зупинки кровотечі розрізняють:

ГЕМОСТАЗ	
/	\
СУДИННО-ТРОМБО- ЦИТАРНИЙ	КОАГУЛЯЦІЙНИЙ
Забезпечує зупинку кровотечі із капілярів, дрібних вен та артерій В цьому бере участь судин- на стінка та тромбоцити	(кровотеча із великих судин) Його кінцевий результат- утворення фібринового згустку, який іммобілізує формені елементи та утворює міцний тромб на поверхні ендотелія

ПРИ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОМУ ГЕМОСТАЗІ:

Травма судини→спазм (рефлекторно в місці пошкодження)→ →↓крововтрата (або припиняє)→адгезія тромбоцитів (Тр) до стінок пошкодженої судини та їх агрегація (склеювання між собою)

Із Тр виділяється АДФ, серотонін, адреналін, що →↑спазму та ↑агрегації Тр.

З ендотелію судин виділяється тканинний тромбопластин, який взаємодіє з білковими факторами плазми VII, IV, X, V, II та призводить до утворення тромбіну.

ПРИ КОАГУЛЯЦІЙНОМУ ГЕМОСТАЗІ – при кровотечах із великих судин тромбоцитарний тромб виштовхується тиском крові.

2 ЛАНКИ

ПРОКОАГУЛЯНТНА

Базується на 15 білкових плазмових факторах і 11 факторах Тр і факторах згортання з інших клітин та тканин → деяка кількість тромбіну. В результаті агрегація Тр стає незворотною і формується **первинний білий тромбоцитарний тромб** → кровотеча з дрібних судин усувається.

АНТИКОАГУЛЯНТНА

Білкові фактори, Тр і тканини

ПРИ ЛАБОРАТОРНОМУ ОБСТЕЖЕННІ для характеристики первинного гемостазу використовуються **ТЕСТИ**, що відбивають стан судинної стінки:

- t кровотечі по Дукє або Айві
- кількість Тр периферичної крові та показники їх функціональної активності: проби на адгезію й агрегацію Тр

ВТОРИННИЙ (МАКРОЦИРКУЛЯТОРНИЙ АБО КОАГУЛЯЦІЙНИЙ) ГЕМОСТАЗ

Прокоагулянтна система налічує 15 білкових факторів згортання, 11 факторів Тр й фактори згортання інших клітин та тканин.

Головна функція прокоагулянтної ланки- **утворення фібринового згустку**.

ПЛАЗМОВІ ФАКТОРИ- позначаються **римськими цифрами**, в назві - або функція, або прізвище хворого, у якого вперше виявлено дефіцит даного фактора. Пронумеровані у порядку їх відкриття.

Циркулюють у крові у неактивній формі.

Активуються, коли включається механізм гемостазу.

МІЖНАРОДНА НОМЕНКЛАТУРА ПЛАЗМОВИХ ФАКТОРІВ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Скорочене позначення

Повна назва

I

Фібриноген

II

Протромбін

III

Тканинний тромбопластин

IV

Іони кальцію

V

Проакселерин (лабільний)

VII

Проконвертин (стабільний)

VIII

Антигемофільний глобулін

IX

Крістмас-фактор, плазмовий тром-бопластиновий компонент, антигемофільний фактор В

X

Фактор Стюарта-Прауер

XI Фактор Розенталя, плазмовий попередник
тромбопластина, антигемофільний фактор С

XII Фактор Хагемана, фактор контакту

XIII Фібриназа, фібринстабілізуючий фактор

Додаткові фактори: Фактор Віллебранда ((VIII: фВ – VIII: АГ)

Фактор Флетчера (прекалікреїн)

Фактор Фитцджеральда (кініноген)

ТРОМБОЦИТАРНІ ФАКТОРИ – позначаються **арабськими цифрами**, наприклад, **фактор 3- тромбоцитарний тромбопластин**, що містить фосфоліпід.

Лізосомальні білки лейкоцитів- викликають полімеризацію фібрину. Вони ж – антикоагулянтну й фібринолітичну активність

Еритроцити- виділяють **еритроцитин**- речовина, аналогічна 3-му фактору тромбоцитів.

Тканинний тромбопластин- запускає процес згортання крові за зовнішнім механізмом

СЕНС ПРОЦЕСУ ЗГОРТАННЯ КРОВІ: під впливом будь-якого ініціюючого агента утворюється **активний кров'яний тромбопластин**, який→

↓

ПРОТРОМБІН→ТРОМБІН (активну

↓ форму)

ФІБРИНОГЕН→ФІБРИН

(нерозчинний)

↓

Випадає у вигляді тромбу

Весь процес згортання крові ділять на 4 фази:

- протромбіноутворення
- тромбіноутворення
- фібриноутворення
- посткоагуляційна

Перша фаза- протромбіноутворення- 4-6 хвил- реакції цієї фази можуть розвиватися як за внутрішнім, так і за зовнішнім механізмом.

При активації **внутрішнього механізму** процес починається з активації ф-ра XII (Хагемана) будь-яким пусковим агентом (пошкоджена судинна стінка, імунні комплекси, хіломікрони та інш.). Потім починається ланцюжкова реакція, у якій бере участь калікреїн, кінин, фактори, що формують комплекси 1 и 2 з активацією X фактора з факторів **Ха+Va+Ca⁺⁺ +Ф-р 3 (протромбіназа-** за аналогією з назвою ферментів), який здатен перетворювати протромбін у тромбін.

Зовнішній механізм утворення активної протромбінази починається з появи у кров'яному руслі тканинного тромбопластину (фактора III) з пошкоджених тканин. Комплекс факторів III, VIIa, IV (комплекс 1a)- також здатен активувати X фактор, формуючи протромбіназний комплекс (3).

Кожний з приведених механізмів виникнення протромбінази відбувається

мембранними ФЛ та запуску каскаду коагуляції.

Четверта фаза- спонтанний фібриноліз.

АНТИКОАГУЛЯНТНА СИСТЕМА- в її формуванні беруть участь білкові фактори плазми, Тр і тканин.

Суммарна активність = антикоагулянти + система фібринолізу.

Фізіологічна дія антикоагулянтної системи - обмеження функції активних прокоагулянтів та запобігання утворенню згустків фібрину в струмі крові.

Функція фібринолізу- розчинення вже утвореного в кров'яному руслі згустку фібрину.

ЦІ ДВІ ЛАНКИ ПРОТИЗГОРТАЮЧОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ВЗАЄМНО ДОПОВНЮЮТЬ ОДНА ОДНУ

АНТИКОАГУЛЯНТИ

ПРИРОДНІ	ШТУЧНІ
Виробляються в організмі	Синтетичні (ззовні)
Контактний інгібітор (антиXIIa)	(дикумарол, пелентан, синкумар)
інгібітор комплемента (анти-C1)	
α 1-антитрипсин	
антикефалін	
α 2-макроглобулін, АТІІІ, гепарин	
ПЕРВИННІ	ВТОРИННІ
Синтезуються	Утворюються тільки в
Незалежно від процесу згортання	процесі згортання і фібринолізу
Постійно присутні в руслі	АТ-I,VI- продукти розщеплення фібрина, антитромбінопластини
АТ-ІІІ- 90% всієї АТ-активності- білок, Відноситься до α 2-фракції на електрофорезі	
Тромбін, XIIa, XIa, Xa, IXa	

патологічні антикоагулянти- антитіла до окремих прокоагулянтних факторів.

СИСТЕМА ФІБРИНОЛІЗУ –плазміноген (Пг) (профібринолізин)→плазмін (фібринолізин).

Активація Пг-на фібриновому згустку при фіксації на ньому фактора XIIa та прекалікρείну, здійснюється протеїназами (з лізосом, бактеріальними протеїназами-стрептокіназами та ін).

ПЛАЗМІН каталізує розщеплення ФІБРИНУ на окремі фрагменти (ПДФ-продукти деградації фібрин-фібриногена), які в нормі видаляються фагоцитарною системою й у крові не накопичуються.

Далі плазмін інактивується системою інгібіторів: α 1-антиплазмін (α 1-антитрипсин), α 2-макроглобулін, АТ-III, C1-інактиватор, α 2-антиплазмін.

Штучні інгібітори- контрикал, трасилол, ϵ -амінокапронова кислота.

ПРЕПАРАТИ, що використовуються для профілактики тромбозів:

Фібринолізин

Урокіназа

Стрептокіназа- із стрептокока

Тканинний активатор плазміногену (ТАП)

СПАДКОВІ ПОРУШЕННЯ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

(гіпокоагуляції, гіперкоагуляції спадкові та придбані)

ГІПОКОАГУЛЯЦІЇ

1. **Гемофілії**- коагулопатії через відсутність 1 або декількох факторів згортання крові.

Гемофілія А (Хвороба Віллебранда)-недостатність фактору VIII. Зчеплено з Х-хромосомою, проявляється у чоловіків

Гемофілія В- Кристмаса- фактор IX

Гемофілія С- ----- фактор XI (рідше, ніж А і В)

Проявляються кровотечіями.

2. **А-(гіпо)-фібриногенемії**- ↓ або відсутність фібриногену (Фг)

Успадковується як аутосомна рецесивна хвороба. Виникають кровотечі через повну відсутність здатності до коагуляції.

3. **Дисфібриногенемії**- коагулопатії через амінокислотні заміни у фібриногені, що →до зміни конформації→утрудненості переходу Фг→фібрин.

Придбані – гіперпідвищене згортання крові при патології в легенях, ПШЗ, матці через те, що протеази→у кров.

ГИПЕРКОАГУЛЯЦІЇ- гіперактивація Тр, ураження судинної стінки (склеротичне, запальне), чому можуть сприяти емоційні стреси, гіподінамія.

ДИСКОАГУЛЯЦІЇ

ДВС-синдром (дисеміноване внутрішньосудинне згортання) носить набутий характер.

Відбувається розбалансування гемостазу на різних рівнях, до чого може призвести сепсис, травми, хірургічне втручання, що призводить до:

↓Тр, ↑агрегації й ↑ адгезії

↓ t згортання за Лі-Уайтом

↓АЧР (активований час рекальцифікації)

↓ АТ-активність

5.6. Біохімія імунних процесів. Цитокіни. Комплемент.

Імунітет виконує функцію розпізнавання та усунення чужорідного матеріалу, який надходить до організму у вигляді патогенних мікроорганізмів або у формі трансплантату.

Стійкість до інфекції може бути вродженою чи набутою.

Імунна система- це анатомо-функціональна система організму вищих тварин та людини, яка виконує захисні функції для підтримки внутрішнього антигенного гомеостазу.

У наявній літературі часто використовується наступна термінологія та визначення:

- **чужорідність** - генетична відмінність між чужорідними речовинами -

патогенні мікроорганізми та тканини інших органів, лікарські препарати, їжа;

- **природна резистентність** - швидке (хвилини, години) знищення чужорідних організмів, що проникли в тіло, за допомогою вродженого (природного) захисту.

- **адаптивна імунна відповідь** - вироблення або активація захисних механізмів проти специфічного збудника - його знищення та припинення хвороби, а організм набуває імунної пам'яті - здатність реагувати на повторну зустріч з цим збудником. При цьому імунна система розпізнає не патогенність мікроба або речовини, а чужорідність, тому здатна реагувати на нешкідливі, але «чужі» речовини, наприклад, пилок;

- **вакцинація**-метод, що дозволяє стимулювати імунну відповідь та створювати імунітет до збудника у відсутності захворювання;

- **трансплантація** - пересадка клітин або органів від іншої особи, які зазвичай витримують дію факторів природного захисту, але відкидаються в результаті адаптивної імунної відповіді;

- **аутоімунітет**-стан, при якому імунна система починає сприймати свої тканини як чужорідні та атакує їх

- **гіперчутливість**- це явище реакції імунної системи за вторинним (посиленим) типом на повторну зустріч з тим же стимулом, при цьому можливе пошкодження навіть «своїх» тканин. Наприклад, алергія (полінози) та деякі хвороби нирок-прояв гіперчутливості;

- **імуносупресія**-пригнічення наслідків імунної відповіді (аутоімунітету, гіперчутливості, відторгнення трансплантата) за допомогою медикаментів або ін. способами;

- **АГ (антигени)**-високомолекулярні сполуки, які є генетично чужорідними для даного організму та викликають специфічну імунну реакцію, спрямовану на їх відторгнення та видалення (елімінацію). Антигенні властивості мають такі біомакромолекули як білки, нуклеїнові кислоти, деякі полісахариди, синтетичні полімери.

- **Гладкі клітини**-великі тканинні клітини. При пошкодженні або під дією антитіл виділяють медіатори запальних процесів, які підвищують проникність судин, дозволяючи комплементу та клітинам надходити з кровотоку в тканини.

- **Фагоцитоз**-поглинання частинок клітиною. Найбільш важливі фагоцитарні клітини, що знищують більшу частину чужорідного матеріалу, що потрапив в організм- макрофаги і ПМЯЛ – ПОЛІМОРФНОЯДЕРНІ ЛЕЙКОЦИТИ- НЕЙТРОФІЛИ (мікрофаги);
- **Головний комплекс гістосумісності** - ГКГС - група генів людини, розташованих на 6-й хромосомі, що відповідають за синтез білків HLA (лейкоцитарні антигени людини) - які відповідають за поведінку трансплантата (приживлення або відторгнення);
- **Природний (неспецифічний) імунітет**- заснований на дії неспецифічних механізмів, що реагують на пошкодження тканин запальними реакціями (його складові: **інтерферони, лізоцим (мурамідаза), комплемент, гладкі клітини, поліморфно-ядерні лейкоцити (ПМЯЛ), (NK).**

Адаптивна імунна відповідь (її складові- антигени, Т- і В-лімфоцити, антитіла) - заснований на властивостях лімфоцитів вибірково відповідати на чужорідні речовини (антигени) з утворенням специфічної пам'яті та реагування індивідуально на кожен антиген. **Виявляється гострим або хронічним запаленням**, що може розвиватися до гіперчутливості. До складових адаптивного імунітету відносять:.

Імунна система-працює за допомогою клітинних та гуморальних механізмів, що забезпечують розпізнавання, зв'язування та знищення антигенів інфекційного та неінфекційного походження.

Лімфоцит-дрібна клітина крові, з якої вона рециркулює через тканини і назад (через лімфу) у пошуках чужорідних речовин. Її здатність розпізнавати індивідуальні антигени за допомогою спеціалізованих поверхневих рецепторів та продукувати великі клони подібних клітин з ідеальною специфічністю та тривалим життєвим терміном-повністю відповідає цілям адаптивного імунітету. **В-лімфоцити**-(В-клітини-лат. bursa)- беруть участь у виробленні антитіл-гуморальних факторів адаптивного імунітету.

Т-лімфоцити (Т-клітини-від лат. thymus)-ефектори клітинного імунітету- поділяються на кілька субпопуляцій, які взаємодіють з В-лімфоцитами. В тому числі:

Т-кілери-лімфоцити-вбивці-цитотоксична дія спрямована на чужорідні клітини;

Т-хелпери-індукують проліферацію, диференціювання В-клітин;

Т-супресори-приводять до розвитку реакцій гуморального і клітинного імунітету, сприяють розвитку імунної толерантності;

Нульові лімфоцити - цитотоксичні клітини та натуральні кіллри (NK), здатні знищувати деякі мішені (в основному інфіковані клітини), але без рецепторів та вузької спеціалізації, характерної для справжніх лімфоцитів.

Антитіла-ІG-імуноглобуліни - сироваткові глобуліни з широким спектром специфічності до різних антигенів, клас білків-ефекторів гуморального імунітету, які володіють властивістю специфічно зв'язуватися з антигеном, активувати комплемент, посилювати фагоцитарну активність макрофагів. Відомо 5 класів імуноглобулінів: IGG, IGA, IGM, IGD, IGE.

Будова молекули імуноглобуліну- L2H2 4 поліпептидні ланцюги: 2 легкі (light-L), - λ (лямбда) або κ (каппа) і 2 важкі (heavy- H), яких є 5 видів - α , γ , μ , δ , ϵ . Молекулярна маса легких ланцюгів -22500 (близько 220 амінокислотних залишків), важких-53000-75000 (~450-575 амінокислотних залишків). Назва імуноглобулінів визначається за назвою важких кіл. За хімічною природою імуноглобуліни-глікопротеїди.

Клас	Склад ланцюгів	Мм	Вуглеводи у %	Концентрація у сироватці	Період полурозпаду, дні
IgG	$\kappa_2\gamma_2, \lambda_2\gamma_2$	150 000	2,9	8-16 г/л	23
IgA	$(\kappa_2\alpha_2)_{1-2}, (\lambda_2\alpha_2)_{1-2}$	180 000 - 360 000	7,5	1,5-4 г/л	5,8
IgM	$(\kappa_2\mu_2)_5, (\lambda_2\mu_2)_5$	900 000	11,8	0,5-2 г/л	5,1
IgD	$\kappa_2\delta_2, \lambda_2\delta_2$	185 000	13	0,03 г/л	2,8
IgE	$\kappa_2\epsilon_2, \lambda_2\epsilon_2$	200 000	12	17-450 мкг/л	2,5

У легких та важких ланцюгах є

- 1) **константні** (стабільні) ділянки CL, CH – ділянки з незмінною амінокислотою послідовністю
- 2) **варіабельні** ділянки VL, VH (порядок чергування амінокислот непостійний), **необхідні для зв'язування антигену**.

У молекулі імуноглобуліну є **2 фрагменти Fab** для зв'язування антигену та **Fc-фрагмент**- основна частина константних ділянок важких ланцюгів, **відповідає за взаємодію з рецепторами** та стабільність комплексу антитіло-антиген.

Біологічні властивості імуноглобулінів:

- **IgA**-основне секреторне антитіло, що забезпечує захист слизових оболонок кишечника, дихальних шляхів від інфекцій
- **IgG**-синтезується при вторинній імунній відповіді, діє проти вірусів, бактерій і токсинів в комплексі з антиген-пов'язаним комплементом;
- **IgM**-перший імуноглобулін, що синтезується під впливом антигену, в комплексі з яким він може пов'язувати комплемент;
- **IgD**-рецептор на поверхні В-лімфоцитів;
- **IgE**-зв'язується з рецепторами опасистих клітин, грає роль швидкому розвитку алергічних реакцій.

Морфологічним синонімом імунної системи є лімфоїдна система:

Вилочкова залоза (тимус)

Лімфовузли

Лімфатичні фолікули

Лімфоцити кісткового мозку та крові

МЕДІАТОРИ І ГОРМОНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Фізіологічно активні сполуки, які синтезуються в імунній системі та відіграють роль міжклітинних хімічних сигналів, регулюючи їхню активність та реалізуючи процеси міжклітинних взаємодій.

ЦИТОКІНИ (лімфокіни)-виробляються лімфоцитами та ін. імунокомпетентними клітинами.

ОСНОВНІ КЛАСИ цитокінів: інтерлейкіни, інтерферони, фактори некрозу пухлин, колонієстимулюючі фактори, трансформуючі фактори росту.

Інтерлейкіни-ростові фактори імунної системи, білки, що продукуються Т-лімфоцитами та макрофагами і стимулюють проліферацію лімфоцитів і деяких інших клітин організму (ІІ-1- ІІ-16)- розрізняються за структурою, фізико-хімічними властивостями та спектром біологічної активності.

Інтерлейкін-1 (ІІ-1)- медіатор активації лімфоцитів, продукується макрофагами та ПМЯЛ, клітинами шкіри, клітинами хворих моноцитарною лейкемією. Активує секрецію Т-хелперами ІІ-2. Активатор запалення. Індуктор генів фосфоліпази А2 та циклооксигенази, що є передумовою синтезу простагландинів і лекотриєнів у вогнищах запалення. Стимулює синтез білків гострої фази запалення у гепатоцитах, колагенази в синовіальних оболонках суглобів, проліферацію фібробластів. Визначені ІІ-1 α (159кД) і ІІ-1 β (153кД).

Інтерлейкін-2 (ІІ-2)(глікопротеїн, що містить залишки сілової кислоти))→ диференціація Т-лімфоцитів у Т-кілери, →↑процеси клітинного і гуморального імунітету.

Інтерлейкін-3 (ІІ-3) (колонієстимулюючий фактор-CSF). Синтезуються Т-хелперами, Основна мішень біологічної дії ІІ-3- стовбурові гемопоетичні клітини- попередники лімфоцитів.

Інтерферони-сімейство білків, що виробляються клітинами у відповідь на вірусну інфекцію та інші стимули. Це універсальні противірусні агенти, які блокують реплікацію вірусу в інших клітинах і беруть участь у взаємодії між клітинами імунної системи. Представники інтерферонів:

IFN- α - синтезують лейкоцити крові

IFN- β - синтезують фібробласти - глікопротеїн

IFN- γ - синтезують Т- и В-лімфоцити- глікопротеїн

Фактори некрозу пухлин (TNF- α , TNF- β)

TNF- α (кахектин)- білок, Мм=17кДа, продукується моноцитами та макрофагами. Біологічний ефект- індукція ІІ-1, IFN- γ , цитотоксична та

цитостатична дія.

TNF- β (лімфотоксин)- білок, $M_r=25\text{кДа}$, продукується Т-лімфоцитами, спричиняє цитотоксичний ефект

Колонієстимулюючі фактори росту- цитокіни, що стимулюють ріст кровотворних клітин

Трансформуючі фактори росту- білки, які продукують лімфоцити, Тр, пухлини. Стимулюють процеси проліферації фібробластів, синтезу колагену та фібронектину, беруть участь в ангиогенезі, загоєнні ран. Пригнічують проліферацію Т- та В-лімфоцитів, активність цитотоксичних та кілерних клітин.

КОМПЛЕМЕНТ – група сироваткових білків-ферментів, які при активації викликають поширені запальні ефекти.

Це каскадна система протеаз, необхідна для **реалізації лізису чужорідних клітин** (бактеріальних, тварин) після їх взаємодії зі специфічними антитілами.

Система **послідовно активується** після утворення комплексу АГ-АТ.

Є **дев'ять основних компонентів системи комплементу**-C1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.

Компонент C1 складається із трьох білків C1q, C1r, C1s. У фізіологічних умовах перебувають у плазмі у неактивному стані. **Активація системи комплементу реалізується по одному з двох механізмів - класичного (а) або альтернативного - пропердинового (б)**, які запускаються активацією компонента C3 за участю компонентів C7, C8 та C9.

Класичний шлях активації комплементу-послідовність ферментативних реакцій, що запускається при взаємодії C1 з комплементзв'язуючими ділянками IgG і IgM, які утворили комплекс АТ-АГ на поверхні клітин. C1q (фактор розпізнавання) взаємодіє з АТ й призводить до активації C1r, яка перетворює C1s у сері нову протеїназу. Субстратами C1s є C4 і C2 (C3-конвертаза),що активує C3 й активує систему компонентів C5-C9.

Альтернативний шлях (пропердиновий) активації комплементу- не потребує антитіл. Необхідні 3 білка- Р (пропердин),D (серинова протеаза) і В (розщеплює основний компонент системи комплементу C3, активує компонент C5,що призводить до формування ліричного мембранного комплексу.

Генетична основа різноманітності антитіл

Гени антитіл мають фрагментарну організацію-ген для варіабельної ділянки легких ланцюгів включає фрагменти (сегменти) V і J, а ген варіабельної ділянки важких ланцюгів-V, J і D. Ці сегменти мають багато копій, розташовані в різних кінцях геному, але можуть переміщатися і збиратися із заснуванням різних комбінацій. **Різноманітність антитіл** забезпечується рекомбінацією сотень сегментів V-генів, неточностями з'єднання сегментів у повний ген, випадковістю поєднання важких та легких ланцюгів, а також мутаціями різних типів під час диференціації В-лімфоцитів.

Патологічні стани, пов'язані з порушенням обміну імуноглобулінів:

Дисгаммаглобулінемія- ізольоване зниження вмісту в крові одного або двох імуноглобулінів при нормальній концентрації інших. Налічується близько

7 типів дисгаммаглобулінемій:

Тип	IgG	IgA	IgM
I	norma	↓	↓
II	↓	↓	↑
III	↓	norma	norma
IV	norma	↓	norma
V	norma	norma	↓
VI	norma	norma	norma
VII	↓	norma	↓

Наприклад, V тип дисгаммаглобулінемії відомий як **синдром Віскотта-Олдріджа**; спадкове захворювання, пов'язане з X-хромосомою, у хворих помічено прояв лімфоретикулярних злоякісних новоутворень

VII тип-лімфоїдна гіперплазія, ознаки захворювання, схожого на спру.

Синдром Луї-Бар-проявляється неврологічними порушеннями та патологічним розширенням кровоносних судин кон'юнктиви та шкіри через відсутність IgA та знижений рівень IgG.

Хвороба Брутона - агаммаглобулінемія, зчеплена з X-хромосомою, імуноглобуліни А,М, G - у слідових кількостях, зниження гуморального імунітету, гнійні ускладнення.

Хвороба швейцарського типу-супроводжується зниженням гуморального та клітинного імунітету, такі хворі живуть лише 1-2 роки.

У всіх випадках спостерігається підвищена чутливість та нестійкість до інфекцій.

Дисгаммаглобулінемія - прояв **первинного імунодефіциту** - тобто. спадкову нездатність організму людини реагувати на антигенне роздратування виробленням відповідних антитіл.

Вторинні імунодефіцити-патологічні стани, що розвиваються внаслідок пошкодження окремих ланок клітинного або гуморального імунітету патогенними факторами (наприклад, СНІД).

В.А. Беліцер- засновник вчення про систему гемостаза- прожив довге плідне творче життя експериментатора.

Їм було зроблено одне з епохальних (1930-і р.р.), за що відомий біохімік **відкриттів-процесу окисного фосфорилювання** Альберт **Ленінджер** зарахував його до корифеїв біохімії у своєму відомому підручнику 70-х р.р., а біоенергетик **П. Мітчелл**- автор хеміосмотичної гіпотези-визнав пріоритет робіт Беліцера в цій галузі.

Багато років наукових досліджень присвятив вивченню процесу **самоскладання фібрину-заключного етапу згортання крові**.

Доказав, що процес утворення згустку не є результатом денатурації білка, а відбувається у 2 стадії (ферментативна стадія та стадія згортання).

Виявив закономірність самоскладання різних надмолекулярних біологічних структур і запропонував модель переходу **фібриногену до фібрину**.

Вивчав **процес ферментативного розщеплення фібриногену та**

фібрину, характеристики продуктів розщеплення, їх роль у підтримці гемостазу.

Встановивши, що молекули мономерного фібрину взаємодіють як між собою, але й вихідним білком- фібриногеном, він експериментально показав, що **в утворенні волокон фібрину важливе значення мають специфічні центри полімеризації, у яких певна роль належить хімічним групам.**

Талановитий вчений, один із засновників функціональної біохімії, він розшифрував невідомі механізми біоенергетики та формування надмолекулярних структур білків, створив **напрямок з вивчення структури та функціонування білків системи гемостазу.**

Його роботи є класичними, хрестоматійними, у яких відбито найважливіші проблеми сучасної біохімії.

5.7. Біохімічні функції печінки. Біохімія жовтяниць. Біотрансформація чужорідних сполук.

ПЕЧІНКУ вважають «центральною біохімічною лабораторією організму», «біохімічним мозоком» в регуляції гомеостазу.

Усі сполуки, що всмоктуються у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), обов'язково проходять через печінку.

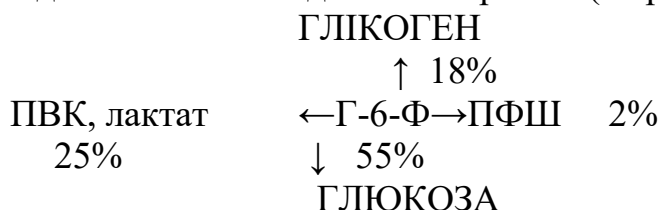
2 головні фізіологічні функції печінки:

1. Регулятора вмісту у крові моносахаридів, амінокислот, жирних кислот й гліцерола.
2. Бар'єрну функцію- біотрансформатора чужорідних хімічних речовин.

Через печінку проходять всі речовини, що всмоктуються в кишківнику- лікарські препарати, токсини, деякі кінцеві метаболіти токсичної дії (продукти обміну жовчних пігментів, катаболізму гормонів; сполуки, що виникають в результаті гниття білків у товстій кишці).

Біохімічні функції печінки

Вуглеводна функція печінки (глікогенна)- полягає у здібності утворювати лабільні резерви вуглеводів, які необхідні для підтримки рівня глюкози в крові й надходження глюкози до інших органів (перш за все у мозок між їжею).



Синтез й розпад глікогену, глюконеогенез

До числа факторів порушення глікогенної функції печінки можна віднести:

- а) зниження глікогену у зв'язку із зниженням його синтезу, до чого призводять вірусні та токсичні гепатити, клітинна гіпоксія.;
- б) порушення здатності гепатоцитів до синтезу глікогену (ензімопатії) - розвиток аглікогенозу;

в) порушення здатності використання глікогену- глікогенози, наприклад, хвороба Херса- дефект ферменту глікогенфосфорилази, хвороба Гірке- дефект глюкозо-6-фосфатази.

Функція регуляції ліпідного обміну

У печінці активно **функціонують ферментативні реакції синтезу й розпаду різних класів ліпідів, ацилгліцеролів, холестерину, фосфоліпідів, гліколіпідів**. Печінка відіграє визначальну роль у регуляції **окиснення жирів іншими тканинами** - функція, яка реалізується шляхом утворення в гепатоцитах і надходження у кров тригліцеридів (у формі ліпопротеїнів дуже низької щільності-ЛДНЩ) і кетонових тіл.

У печінці відбувається **синтез і біотрансформація холестеролу** (холестерину-ХС) з ацетіл-КоА (250-500 мг/добу). Холестерол необхідний для синтезу жовчних кислот, біологічно активних стероїдів, вітаміну Д та його похідних, кортикостероїдів, статевих гормонів.

Білоксинтезуюча функція

Ця функція печінки полягає у :

- синтезі білків плазми крові;
- регуляції розподілу амінокислот між різними органами й тканинами;
- синтезі сечовини як кінцевого продукту азотистого катаболізму.

Сечовиноутворювальна функція Жовчеутворювальна й пігментна функція Детоксикаційна функція

Печінка відіграє важливу роль в **катаболізмі гемоглобіну та інш. гемовмісних білків**, при розщепленні яких виникають жовчні пігменти- **білірубін** і продукти його перетворення- **уробілін і стеркобілін**. Назва жовчні пігменти виникає з того, що вони надають забарвлення жовчі, до складу якої входять.

Жовч- це рідкий секрет, що виробляється клітинами печінки. Крім жовчних пігментів до її складу входять білки, жовчні кислоти, фосфоліпіди, жирні кислоти, холестерол. Вона необхідна:

- як джерело поверхнево-активних сполук (ПАС) - жовчні кислоти й фосфоліпіди, необхідних, у свою чергу, для перетравлювання й всмоктування нейтральних жирів;
- для екскреції з організму продуктів катаболізму біомолекул й ксенобіотиків (чужорідних речовин).

Патологія обміну білірубину, його черезмірне накопичення проявляється візуально- жовтяницею (пожовтінням шкірних покривів, склер очей), які діляться на 4 класи: паренхіматозні (печінкові), механічні (обтураційні), гемолітичні й ферментативні.

Паренхіматозні жовтяниці- це наслідок запалення печінкової тканини -

гепатиту, що може бути викликано вірусом, бактеріями (бліда спірохета), паразитами (ехінокок, лямблій), хімічними речовинами, травмою печінки з руйнуванням її парехіми. Запалені гепатоцити збільшуються у розмірах, переживають дрібні міжклітинні жовчні протоки, викликаючи застій жовчі- **первинний холестаза**. При цьому затримується виведення жовчних пігментів і вони знову всмоктуються в кров, підвищуючи рівень білірубіну (за рахунок прямої, зв'язаної фракції). Кон'югація білірубіну в печінці в цей час продовжується, але холестаза блокує його виведення з організму. Через високу концентрацію білірубіну в крові, збільшується його виведення із **сечею**, яка набуває **коричневого кольору** і піниться. **Уробіліноген** у печінці при цьому не розщеплюється, його головний компонент- **стеркобілін** відсутній у **калі**, який при цьому **знебарвлений**. Уробіліноїдів у сечі на висоті жовтяниці-мало.

Механічні (обтураційні) жовтяниці, пов'язані з перешкодою відтоку жовчі поза печінкою - на рівні жовчного міхура або проток- каміння жовчного міхура або жовчних шляхів, рак головки підшлункової залози та інш. Розвивається **вторинний холестаза** і на його фоні-**гіпербілірубінемія** - за рахунок прямої фракції, в сечі білірубін- теж підвищується, уробіліноїди- на низьких цифрах, **кал знебарвлений**.

Гемолітичні жовтяниці- розвиваються через розпад еритроцитів з виходом у кров гемоглобіну, бувають уроджені (у новонароджених, наслідок імуніконфліктів) і придбані при отруєннях нітратами, синільною кислотою та ін. При цьому печінка забезпечує кон'югацію білірубіну з глюкуроновою кислотою, але не встигає переробляти велику кількість вільного білірубіну. **У крові підвищений непрямий (вільний) білірубін**. У сечі він не визначається, т.к. **вільний білірубін** знаходиться в крові в комплексі з альбуміном і **через нирки не проходить**, а непрямий має дуже низькі цифри. Уробіліноїди в сечі - в нормі або підвищені, стеркобілін в калі - підвищений. Багато клітин-попередників - ретикулоцитів. Жовтяниця також супроводжує перніціозну анемію, посилений розпад міоглобіну, цитохромів, тобто. гем-містких білків.

Ферментативні жовтяниці - розвиваються через вроджене або набуте **зниження активності або повної відсутності ферменту УДФ-глюкуронілтрансфери**, що каталізує кон'югацію білірубіну з глюкуроновою кислотою. **Хвороба Криглера-Найяра**-наслідок генетичного дефекту- злаякісна ферментативна жовтяниця. Новонароджені з таким захворюванням нежиттєздатні. Трапляються доброякісні ферментативні жовтяниці у вигляді «незрілості» УДФ-глюкуронілтрансфери, що розвивається при лікуванні деякими препаратами, наприклад, антибіотиком новобіоцином. Прикладом прояву функціональної гіпербілірубінемії може бути **синдром Жільбера**- жовтуха, обумовлена підвищеним вмістом у крові непрямого білірубіну. Уробіліноїди в сечі і стеркобілін в калі, як і печінкові проби-в нормі.

Змінення білірубіну за різними типами жовтяниць:

Норма: загальний білірубін- 1,7-20,5 мкмоль/л

Непрямий білірубін - 1,7-17,1 мкмоль/л
(некон'югований)

Прямий білірубін - 0,86-4,3 мкмоль/л
(кон'югований)

Жовтяниця виникає при загальному білірубіні 27,36-34,2 мкмоль/л

/			\
Гемолітична (надпечінкова)	печінкова (паренхіматозна)	механічна (обтураційна)	ферментативна
↑вільний (непрямий)	↓кон'югація в печінці ↓синтезу жовчі ↑прямий ↑непрямий	↑прямий	↑непрямий

ОБМІН ЖОВЧНИХ ПІГМЕНТІВ (Горячковський О.М. Довідковий посібник з клінічної біохімії).

Жовчні пігменти -білірубін і продукти його перетворення-**уробілін** і **стеркобілін**-надають характерне темно-буре забарвлення жовчі.

Проміжні продукти - уробіліноген і стеркобіліноген - не пофарбовані - до жовчних пігментів не відносяться.

Утворюються жовчні пігменти-70-80% при розпаді гемоглобіну еритроцитів, 20-30% при розпаді інших гем-містких сполук-міоглобіну, дихальних ферментів клітин. **Розпад Нб-** у системі мононуклеарних фагоцитів (СМФ), у купферівських клітинах печінки, селезінці. Можливий у гістіоцитах сполучної тканини будь-якого органу.

Нб перетворюється на жовчні пігменти скрізь, де кров виходить із кров'яного русла. **Гематома** (синяк) - змінює забарвлення відповідно до етапів перетворення Нб в білірубін - червоний - **зелений** (вердоглобін - розрив одного метинового містка і перехід Fe^{2+} в Fe^{3+}) - жовтий - і в міру розсмоктування - **червоно-коричневий** (білірубін). Від вердоглобіну відщеплюється Fe і глобін-спочатку утворюється **незабарвлена сполука білівердин**, який відновлюється шляхом приєднання атомів водню за місцем розриву подвійних зв'язків при вуглеці та азоті при III піррольному кільці-**білірубін (червоно-коричн. кольори)**. Білірубін із клітин СМФ на периферії зв'язується з альбуміном і струмом крові доставляється в печінку (транспортна функція альбуміну). Будь-які процеси, пов'язані зі зниженням концентрації альбуміну, призводять до накопичення білірубіну в тканинах та крові.

Фізіологічні жовтяниці новонароджених пов'язані з дефіцитом альбуміну.

Лікарські жовтяниці-лікарські препарати взаємодіють з альбуміном, перешкоджають зв'язуванню його з білірубіном.

Зв'язок з альбуміном- не знижує його токсичність, лише забезпечує його транспорт.

Ця форма білірубіну - **вільний білірубін, непрямий** (не дає прямої реакції з діазореактивом без попередньої обробки спиртом або кофеїном для переведення його в розчинну форму), він же - **некон'югований**.

Поступаючи в печінку, вільний білірубін поглинається гепатоцитами,

втрачає зв'язок з альбуміном, **кон'югує з глюкуроновою кислотою** з утворенням **білірубінглюкуроніду** під впливом ферменту УДФ-глюкуронілтрансферази в ЕПР. Цим забезпечується його розчинність, що сприяє виведенню білірубину у складі жовчі у кишечник. Білірубінглюкуронід - це **прямий** (дає реакцію з діазореактивом), **кон'югований** (пов'язаний). Частина його реекскретується в кров і становить трохи більше 25% від загальної кількості білірубину. **Поступивши в кишечник білірубін-глюкуронід** піддається дії бета-глюкуронідази мікрофлори кишечника, розщеплюється на **білірубін та глюкуронову кислоту**. Білірубін (під впливом ферментів мікрофлори) перетворюється на **мезобілірубін і уробіліноген** (надходить з тонкого кишечника по воротній вені в печінку і в нормі повністю розщеплюється).

Мезобілірубін у товстому кишечнику → у **стеркобіліноген**, який частково → в кров та нирки → з сечею у вигляді **стеркобіліну** (при доступі кисню повітря та світла), який надає солом'яно-жовтий колір сечі.

Основна маса **стеркобіліногену** видаляється з організму у складі калу. Окисляючись він → в **стеркобілін-фарбуючий пігмент калу**.

При пошкодженні гепатоцитів уробіліноген з'являється в сечі (поряд зі стеркобіліногеном) - їх сумарну кількість прийнято позначати **уробіліногенові тіла**. При стоянній сечі вони переходять у **уробілінові тіла**, а разом їх називають **уробіліноїди**.

Дослідження лабораторних показників лише **пігментного обміну недостатньо** для характеристики патології печінки та для диференціальної діагностики жовтяниць.

Не можна розмежувати між собою паренхіматозні та механічні жовтяниці лише за дослідженнями білірубину. В обох випадках гіпербілірубінемія обумовлена підвищенням прямого (**кон'югованого**) білірубину. Однозначна зміна метаболітів білірубину в сечі та калі.

У кращому випадку можна **віддиференціювати** холестатичні типи (**паренхіматозну та механічну**) від гемолітичної та ферментативної - оскільки змінюються різні фракції білірубину.

Для диференціальної діагностики жовтяниць **необхідно використовувати лабораторні характеристики декількох найважливіших функцій печінки**, не тільки екскреторної, - це синтез білків і ліпопротеїдів плазми крові, синтез ліпідів, депонування заліза та вітамінів. **Активність низки ферментів** - особливе значення як маркер стану печінкової тканини.

Обов'язковий комплекс печінкових проб складається з **9 тестів** і, крім білірубину, включає такі дослідження, як: **тимолова проба, загальний білок, білкові фракції, австралійський антиген** (на наявність у крові хворого вірусу, збудника вірусного гепатиту при парентеральному інфікуванні), **ферментні тести- трансамінази (АСТ, АЛТ), лейцинамінопептидаза (ЛАП), лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП)**.

АСТ, АЛТ, ЛАП - головним чином **цитозольні ферменти**, що підвищують активність при запаленні гепатоцитів, при паренхіматозних жовтяницях.

ЛФ і ГГТП-каналцеві ферменти, в **мембранах** гепатоцитів, **маркери**

вторинного холестази, активність у крові зростає при механічних жовтяницях.

При паренхіматозних жовтяницях збільшується вище норми тимолова проба, α_1 і α_2 -глобуліни на тлі зниження альбуміну, при гострому гепатиті- позитивна проба на HBS-Ag. Підвищена активність амінотрансфераз (АЛТ більше, ніж АСТ), активність ЛАП-в 20-30 разів. ЛФ-в нормі (або незначно $\uparrow$), ГГТП-в нормі ($\uparrow$ при одужанні). Підвищення концентрації заліза за відсутності анемії, підвищення концентрації фібриногену при гострих гепатитах.

Зниження протромбінового індексу та активності холінестерази.

$\uparrow$ IgM в гострій фазі,

$\uparrow$ IgG, IgA-при переході в хронічну форму.

$\uparrow$ ХС та β -ЛП крові у зв'язку з блокуванням їх виведення при вторинному холестазі.

Тимолова проба підвищена при нормальних значеннях ХС та β -ЛП.

При механічних жовтяницях-тимолова проба в нормі, загальний білок і білкові фракції-без змін, проба на HBS-Ag-негативна, активність АСТ, АЛТ-в нормі, ЛАП- $\uparrow$ в 4-5 разів), ЛФ і ГГТП- різко $\uparrow$.

Щоб віддиференціювати **механічні доброякісні від злоякісних** розроблений **тест-коефіцієнт** $K=(\text{ЛФ}/\text{ГГТП}) \times 3$, де 3 це співвідношення у здорових донорів, вище 3-механічна жовтяниця злоякісного походження, нижче 2,7-доброякісна.

При розвитку цирозу (ускладнення гепатитів)- $\uparrow$ активність трансаміназ (АСТ більше, ніж АЛТ) у зв'язку з глибоким ураженням гепатоцитів, мітохондрій, у яких в основному локалізується АСТ. Збільшення селезінки, зниження тромбоцитів.

При підозрі на **первинний рак печінки** – позитивна реакція на альфа-фетопротейн (АФП).

При гемолітичних жовтяницях- всі перелічені тести не виходять за межі норми, крім білірубіну (непрямий білірубін підвищений), прямий-в нормі.

При ферментативних жовтяницях, у початкових стадіях, печінкові тести в нормі, крім білірубіну (непрямий білірубін підвищений).

Логіка підходу до підбору ферментативних тестів для характеристики стану печінки

При захворюваннях печінки спостерігається 3 типи змін:

- 1) Звільнення цитоплазматичних ферментів (меншою мірою мітохондріальних) з клітин пошкодженої паренхіми печінки.
- 2) Звільнення ензимів, пов'язаних із плазматичними мембранами (під час холестази).
- 3) Порушення звільнення ферментів через зниження інтенсивності їх синтезу

Сутність процесу детоксикації, що протікає в гепатоцитах,- полягає в біотрансформації-перетворенні хімічної сполуки в результаті певних ферментативних реакцій на молекулярну форму з менш вираженими токсичними властивостями.

Ксенобіотики (xenos- чужий, bios- життя).

Ксенобіохімія – вивчає закономірності перетворення та молекулярні механізми дії ксенобіотиків. Біотрансформації піддаються

- Ксенобіотики;
- кінцеві продукти метаболізму з потенційно токсичними властивостями (жовчні пігменти та продукти їх перетворення; продукти окислення стероїдних гормонів та катехоламінів)
- продукти гниття білків у товстій кишці (феноли, індоли, біогенні аміни).

2 фази процесів біотрансформації:

- 1) фаза **прекон'югації** - окисно-відновлювальні та гідролітичні реакції, що каталізуються мембранос'язаними ферментами ЕПР гепатоцитів ("мікосомальними ферментами"). У субстратах окиснення з'являються групи -ОН, -COOH, -SH₂, -NH₂, що надає їм великої полярності
- 2) фаза **кон'югації** - реакції синтезу або кон'югації-приєднання залишків глюкуронової, сірчаної кислот, гліцину, глутаміну, глутатіону, СН- або ацетильного радикала.

Реакції кон'югації у гепатоцитах: біохімічні механізми, функціональне значення.

Реакції кон'югації – II фаза біотрансформації ксенобіотиків, перетворюються р-ції, що пройшли I фазу детоксикації або первинно мають функц. групи -ОН, -COOH, -SH, NH

2 . Види р-цій кон'югації:

Р-ції глюкурування – основний тип р-цій кон'югації – приєднання глюкуронової к-ти:

$R-OH + \text{УДФГК} \rightarrow R-O\text{-глюкуронід} + \text{УДФ}$ (УДФ-глюкуронілтрансфераза).

УДФГК (уридиндифосфат-глюкуронова к-та) утворюється шляхом окислення УДФ-глюкози (УДФГ) НАД-залежною

УДФ-дегідрогеназою: $\text{УДФГ} + 2\text{НАД} \rightarrow \text{УДФГК} + 2\text{НАДН}_2$

Залежно від хім. природи субстрату розрізняють р-ції

О-глюкуронування (фенол + УДФГК $\rightarrow$ фенол-О-глюкуронід + УДФ), N- (анілін + УДФГК $\rightarrow$ анілінглюкуронід + УДФ) та S-глюкуронування.

Р-ції сульфування. Донором SO₄ - є біологічно активна форма сірчаної к-ти – 3'-фосфоаденозин-5'фосфосульфат (ФАФС). Наприклад, сульфування індоксилу – продукту розщеплення мікроорганізмами у товстій кишці L-Trp: $L\text{-Trp} \rightarrow \text{Індол} \rightarrow \text{Індоксил (індол+ОН група)} + \text{ФАФС} \rightarrow \text{індоксилсульфат (сульфітований індоксил)} \rightarrow \text{тваринний індикан (калієва сіль)}$. Величина екскреції з сечею тваринного індикану – показник інтенсивності гниття білків у кишечнику і функ. стану печінки.

Реакції метилювання та ацетилювання.

S-аденозилметіонін (О-метилювання), ацетил-КоА (N-ацетилювання):

$R-OH + \text{S-аденозилметіонін} \rightarrow R-O\text{-CH}_3 + \text{S-аденозилгомоцистеїн}$;

$R-NH_2 + \text{CH}_3\text{-CO-SKoA} \rightarrow R-NH\text{-COCH}_3 + \text{HS-KoA}$.

N-ацетилювання сульфаніламідів є показником активності біотрансформації лікарських засобів в організмі людини.

Реакції кон'югації з гліцином.

Важливий приклад – утворення гіпурової к-ти при взаємодії ендogenous гліцину з введеною в організм бензойною кислотою: бензойна к-та + Gly → гіпурова к-та. Визначення кислоти виділеної з сечею гіпурової к-ти після введення per os стандартної дози бензоату лежить в основі дослідження антитоксичної функції печінки (проба Квіка).

РЕАКЦІЇ МІКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ

У 1) фазі основна роль належить ферментам ЕПР, що функціонують за допомогою **цитохрому P450**.

Біохімічним еквівалентом мембран ЕПР клітин печінки є мікросомальна фракція, отримана шляхом диференціального центрифугування (А. І. Арчаков, 1975). Тому тип аналізованих реакцій отримав назву «реакції мікросомального окиснення», ферменти-«мікросомальні оксигенази». Реакції, які каталізуються монооксигеназными реакції, тобто. каталізують включення 1 атома кисню безпосередньо в молекулу субстрату, що окислюється:

$R-H + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow R-OH$ - грає роль метаболізмі гідрофобних сполук, вимагає участі НАДФН, т.к. один з атомів кисню переходить у воду, а інший-у молекулу субстрату, який гідроксилюється



Реакції мікросомального окиснення каталізують ферментні системи, які є електротранспортними ланцюгами, що знаходяться в мембранах ЕПР гепатоцитів. До складу цих ланцюгів входять ФАД-містить флавопротеїн, цитохром b5 і цитохром Р-450-фермент, відкритий в 1958 американськими вченими Д. Гарфінкелем і М.Клінгенбергом. На цей час виявлено понад 300 ізоформ цитохрому Р-450, що відрізняються субстратною специфічністю, первинною структурою. Фізіологічна роль цитохрому Р-450 полягає у захисті тваринного організму від низькомолекулярних ксенобіотиків, які надходять у організм. Цитохром р450 - сімейство гемопротеїнів, синтез яких кодує сімейство генів СYP. Клінічний інтерес представляють СYP1A2, СYP2C8-10 та ін., які каталізують реакції метаболізму більшості поширених фармпрепаратів.

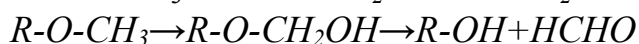
Типи реакцій мікросомального окиснення:

1) окисне гідроксилювання аліфатичних сполук



2) окисне гідроксилювання циклічних сполук типу бензолу:
бензол → фенол

3) окисне дезалкілювання



4) реакції відновлення $CCl_4 \rightarrow CHCl_3$

У реакціях відновного дегалогенування промислових отрут (тетрахлорметану) або летких анестетиків (галотану, метоксифлорану) можуть утворитися вільні радикали (R^*), що активують ПОЛ і призводять до тяжких уражень нирок, печінки, міокарда.

5.8. Біохімія нирок і сечоутворення. Роль води в організмі. Нормальні і патологічні компоненти сечі.

Водно-сольовий обмін. Роль H_2O в організмі.

1. Вода й розчинені в ній речовини, в т.ч. мінеральні солі, утворюють внутрішню середу організму її властивості змінюються зі зміненням функціонального стану органів і клітин.
2. H_2O - це засіб транспорту речовин в організмі.
3. В багатьох реакціях H_2O слугує реагентом, що утворився в процесі дихання,- реакції гідролізу, гідратації, дегідратації.
4. Входить до складу біологічних мембран.
5. Складає 2/3 маси тіла.

Добова потреба в воді- 2л+0,3-0,4л метаболічної води, що утворюється в процесі дихання.

Вода поділяється на а) позаклітинну: 5% в крові, 25% в міжклітинному матриксі (інтерстиціальна вода); б) 70%-внутрішньоклітинна вода.

Головні параметри рідкої середи організму- осмотичний тиск, рН та V (об'єм).

Підтримка сталості внутрішньоклітинного середовища організму забезпечується сталістю осмотичного тиску, рН та V-об'єму міжклітинної рідини та плазми крові.

У свою чергу, сталість параметрів позаклітинної рідини визначається дією нирок та системи гормонів, регулюючих їх дію.

Осмотичний тиск позаклітинної рідини -надлишковий гідростатичний тиск на розчин через напівпроникну мембрану, при якому припиняється дифузія розчинника- залежить від солі ($NaCl$), що в ній вміщується.

Таким чином, **головний механізм регуляції осмотичного тиску пов'язаний зі зміненням або V виділення H_2O , або $NaCl$.**

Регуляція рН- забезпечується вибіркоким виділенням кислот або луг із сечею (в залежності від цього рН сечі складає 4,5-8,0.

Водно-сольовий обмін- це перш за все обмін H_2O й $NaCl$.

Головна буферна система позаклітинної рідини- бікарбонатна система:



Карбоангідраза

(еритроцити,нирки, печінка,тканини)

Значення рН визначається співвідношенням

$[HCO_3^-]/ [CO_2]$; при

рН=7,4 воно складає 20/1;

↓ співвідношення- ацидоз

↑ співвідношення- алкалоз

Нирки беруть участь в регуляції КЛС (КОС), змінюючи виділення H^+ у складі ацетоексусної кислоти або NH_4^+ іону гідроксонію.

Клітини нирок $\rightarrow$ в кров додаткову кількість іону HCO_3^- , що виникає внаслідок окиснення метаболітів: $\text{метаболіти} + \text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2$;

H^+ (кислота) $\rightarrow$ з клітин в каналці нефрона (антіпорт з Na^+ і $\rightarrow$ із сечею;

HCO_3^- (луга) із клітин нирок $\rightarrow$ у кров у вигляді $\text{NaHCO}_3 \rightarrow$ до зниження кислотності

Нирки - це найважливіший екскреторний орган людського організму.

Головна функція нирок-це утворення сечі в нефронах (структурних одиницях нирок).

Первинна сеча- утворюється у **боуменівських капсулах**, фільтрується H_2O та інш.низкомолекулярні речовини, за їх складом не відрізняється від плазми крові.

У **каналцях** нирок- зворотнє всмоктування проти градієнту концентрації, шляхом активного транспорту- Na-K-ATP-аза - потребує 10% O_2 ,що використовує організм.

У каналцях нирок утворюється (що відрізняється за складом від плазми) **остаточна сеча**-прозора в нормі, іноді каламутна, рідина, колір якої коливається від солом'яно-жовтого до насиченого жовтого.

При патології сеча може набувати червоний відтінок (при попаданні в неї гемоглобіну), зелений (від міді), коричневий і червоно-бурий (від уробіліногену). Мутність сечі обумовлена солями, клітинними елементами, бактеріями, слизом. **Щільність сечі (питома вага)** коливається не більше $\rho=1,002-1,035$. Це залежить від складу їжі та води і дає уявлення про розчинені в сечі речовини. За статистикою, на добу із сечею виділяється 50-75 г речовин.

Виділення сечі з однаковою щільністю (близькою до значення первинної сечі 1,01) у різних порціях- **ізостенурія**- ознака патології нирок, результат порушення концентраційної здатності нирок. Це спостерігається при нецукровому діабеті, порушенні зворотної реабсорбції води у каналцях.

У **нормі** діурез у здорової дорослої людини становить 1000-2000 мл.

При **олігурії** (зниження добового обсягу сечі проти нормою) щільність сечі підвищується.

При **поліурії** у разі нецукрового діабету щільність знижується, при цукровому діабеті підвищується за рахунок високого вмісту глюкози в сечі.

pH сечі коливається в межах 4,6-8,0 (від кислої до слабо-лужної), підкислення викликається надходженням в сечу KH_2PO_4 або NaH_2PO_4 ; **різко-кисле середовище в сечі** створюється при цукровому діабеті (якщо в сечі міститься багато ацетонових тіл), при голодуванні; **лужне середовище** спостерігається при циститах, пієлітах (бактерії розкладають сечовину з утворенням NH_3 вже у сечовому міхурі).

До хімічного складу сечі входить близько 150 речовин:

а) **Органічні речовини**, серед яких

- **сечовина**, рівень якої у сечі підвищується прийому білкової їжі, ліків; знижується при тяжких ураженнях печінки, при захворюваннях нирок, що

супроводжуються порушенням фільтраційної функції

- **креатинін**;
- **креатин**;
- **амінокислоти**-найбільше в сечі гліцину, гістидину, глутаміну, серину, аланіну; висока концентрація в сечі фенілаланіну- свідчення ензімопатії фенілкетонурії
- велика концентрація в сечі **гомогентизинової кислоти** (сеча чорніє на повітрі) - ознака алкаптонурії
- **сечова кислота** - продукт обміну пуринів, підвищення її рівня в сечі буває при подагрі, гепатитах
- **гіппурова кислота** - з'єднання гліцину та бензойної кислоти

б) **Неорганічні речовини**, серед яких:

- **іони натрію та хлору** (хлориди на 90% виділяються із сечею);
- **іони калію**-майже повністю всмоктуються в канальцях нефрону;
- **кальцій** і **магній**-на 30% виділяються із сечею, більша частина-виходить з калом;
- **бікарбонати** (рівень їх корелює з величиною рН сечі), **фосфати** (рівень екскреції збільшується при ацидозі) та **сульфати**
- **NH₃**, який утворюється під впливом глутамінази нирок з глутаміну та виводиться із сечею у вигляді амонійних солей, концентрація яких у сечі при ацидозі підвищується.

До патологічних компонентів сечі відносяться:

- **Білок** - стан протеїнурії-ниркового (ураження нефрону) і позаниркового (сечові шляхи, передміхурова залоза) походження;
- **Кров**- стан гематурії при гемолізі еритроцитів;
- **Цукор** - при цукровому діабеті - стан глюкозурія
- **Кетонові тіла**;
- **Білірубін**- стан білірубінурія-при обтураційній жовтяниці-при вмісті прямого білірубину в крові 3,4 мкмоль/л (непрямий білірубін не може пройти через нирковий фільтр);
- **Уробілін**- підвищений у сечі при гемолітичній та паренхіматозній жовтяниці, коли печінка втрачає здатність затримувати уробіліноген);
- **Порфірини**-екскреція з сечею підвищена при захворюваннях печінки та перніціозної анемії.

Головна проблема, яка вирішується нефронами нирок- розподіл потоку речовин, що надходять з крові на 1) все цінне, що треба повернути в кров- глюкозу, амінокислоти, вітаміни та 2) кінцеві продукти, які треба видалити з організму із сечею..

Порушення функції нирок - це також причина підвищення швидкості виведення речовин. Отже, **при будь-якій хворобі, що супроводжується зміною складу крові або порушенням функції виділення нирок, змінюється склад сечі.**

Нирки беруть участь у підтримці кислотно-основного стану (КОС), змінюючи виділення H⁺ (у складі ацетооцтової кислоти або NH₄⁺).

Виділення H_2O та $NaCl$ нирками регулюється антидіуретичним гормоном та альдостероном.

Антидіуретичний гормон (АДГ, вазопресин) - нонапептид, синтезується в гіпоталамусі і по ніжці гіпофіза перетікає і накопичується в нейрогіпофізі, звідки викидається в кров за необхідності - підвищення осмотичного тиску, що сприймається осморорецепторами гіпоталамуса.

Підвищення осмотичного тиску в тканинній рідині стимулює підвищення рівня АДГ у крові, що призводить до **підвищення швидкості реабсорбції води з первинної сечі та до зниження діурезу та утворення більш концентрованої сечі**.

АДГ регулює об'єм рідини в організмі, але не впливає на кількість виділеного $NaCl$.

Зниження концентрації АДГ у крові викликає, відповідно, підвищення обсягу рідини, що екскретується, а стійке його зниження в крові може викликати захворювання-нецукровий діабет (об'єм сечі на добу може досягати 10 л). Відомо, що АДГ викликає звуження артеріол та капілярів, що призводить до **підвищення артеріального тиску**.

Альдостерон-стероїдний гормон, що виробляється корою надниркових залоз, **підвищує швидкість реабсорбції натрію** (а одночасно і Cl^-) у каналцях нефрону, що призводить до **затримки $NaCl$ в організмі та підвищення осмотичного тиску позаклітинної рідини**. Сигналом до вироблення альдостерону є зниження концентрації $NaCl$ у крові.

Гіперальдостеронізм (підвищена концентрація альдостерону в крові) сприяє затримці $NaCl$ в організмі та підвищенню осмотичного тиску, стимулює викид вазопресину, який, у свою чергу, прискорює реабсорбцію води у нирках. Це призводить до накопичення в організмі $NaCl$ та води.

Ренін-ангіотензинова система - найважливіша регуляторна система організму, з порушенням роботи якої пов'язана **ниркова гіпертонія**. Система відіграє важливу роль у відновленні об'єму крові, який може знижуватися при кровотечах, блювоті, проносі.

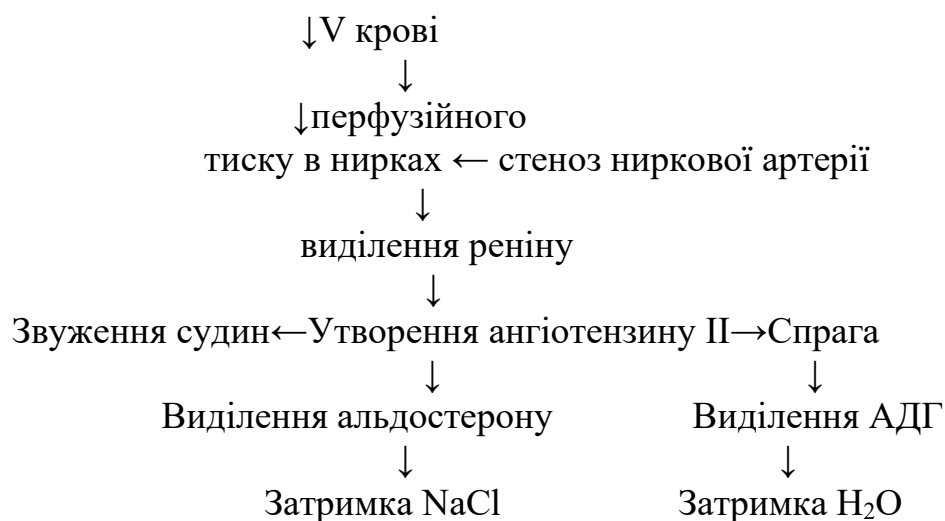
Ренін це протеолітичний фермент (синтезується в юкстагломерулярних клітинах, які є рецепторами розтягування стінки артеріоли). Він діє на ангіотензин-глікопротеїн крові, який синтезується у печінці.

Під впливом реніну в молекулі ангіотензину гідролізується пептидний зв'язок між двома залишками лейцину (в положенні 10 і 11), в результаті чого відщеплюється N-кінцевий пептид (10 амінокислот), який названий **ангіотензин I**.

Під дією спеціального ферменту (карбоксипептидилпептидази-АПФ) ангіотензин I перетворюється на октапептид **ангіотензин II**- дуже потужний судинозвужувальний засіб – підвищує кров'яний тиск. Він активує визволення альдостерону, вазопресину, стимулює спрагу.

В даний час виявлено ще один білковий гормон-**натрійуретичний фактор**, який виробляється клітинами передсердя. Він діє лише на рівні ниркових клубочків- **посилює фільтрацію під впливом** такого стимулюючого чинника як **підвищення артеріального тиску**.

Механізм виникнення ниркової гіпертонії можна у вигляді наступної схеми:



Серед **найважливіших фізіологічних функцій нирок** можна назвати такі як:

1. **Очисна (депураційна)**, під час реалізації якої виділяються з крові продукти обміну, солі, медикаменти, фарби, отруйні речовини.
2. **Регулювання постійного складу крові** (кисотно-основного стану-КОС, осмосу, іонів).
3. **Здатність концентрації та розведення.**
4. **Обмінні (синтетичні) функції**-утворення NH_3 , низки безбарвних хромогенів.
5. **Регулювання артеріального тиску.**

У лабораторній діагностиці є проби, засновані на виявленні порушення цих функцій.

проба Зимницького

Водна проба

Проба Фольгарда

проби на депурацію (**депурації або кліренсові**- clearance- очищення).

Кліренс- це об'єм крові, який очистився від певної речовини за конкретний відрізок часу (хвилина, секунда). При цьому очищення відбувається в результаті :

- 1) клубочкової фільтрації (на добу ~ 200 л первинної сечі)
- 2) канальцевої реабсорбції
- 3) канальцевої секреції

Найбільш популярним у клініці лабораторним показником функціональної повноцінності нирок є **кліренс за ендogenousним креатиніном (проба Реберга)**. Слід нагадати, що **ендогенний креатинін не піддається реабсорбції та секреції**.

Принцип методу: для оцінки клубочкової фільтрації (клубочкового кліренсу) проводять визначення креатиніну в крові та сечі, отримані за той самий відрізок часу.

Обстежуваний п'є 500 мл води або розчину шипшини, одразу мочиться (цю порцію сечі виливають). Відзначають час. Через 1 годину збирають сечу, вимірюють її об'єм і обчислюють хвилинний (секундний) діурез (~2 мл) (об'єм сечі/60 хв = мл/хв). У середині цієї години беруть кров із вени. У крові та сечі визначають концентрацію креатиніну. Розраховують кліренсові показники за формулою:

$$C = \frac{U \times V}{P}, \text{ де } U - \text{концентрація креатиніну в сечі}$$

P - концентрація креатиніну в крові
V - секундний (хвилинний) діурез

Отримані дані призводять до стандартної поверхні тіла (1,73 м²). З цією метою його множать на 1,73 і ділять поверхню тіла обстеженого. Поверхню тіла визначають за номограмами або за формулою

Поверхня тіла $m^2 = 0,01672 \sqrt{\text{маса в кг}} \cdot \sqrt{\text{зріст в см}}$

Норма : чоловіки $2 \pm 0,42$ мл/с (120 ± 25 мл/хвил)

Жінки $1,83 \pm 0,42$ мл/с (110 ± 25 мл/хвил)

Процес діагностики ураження нирок доцільно будувати на синдромно-нозологічному принципі, що дозволяє оцінити стан хворого загалом і попередньо оцінити обсяг терапевтичної допомоги (нозологічна форма - це певна хвороба, виділена з урахуванням встановленої етіології, патогенезу та/або характерної клінічної картини).

ПРОГРАМА ДІАГНОСТИКИ

Загальна симптоматика



Лабораторне виявлення
провідного синдрому або їх
сукупності (сечовий,
нефротичний, гіпертоніч-
ний, хронічна ниркова
недостатність, гостра
ниркова недостатність



визначення нозологічної
основи за клініко-лаборатор-
ними даними



клініко-лабораторне
визначення ступеня
активності нефропатії

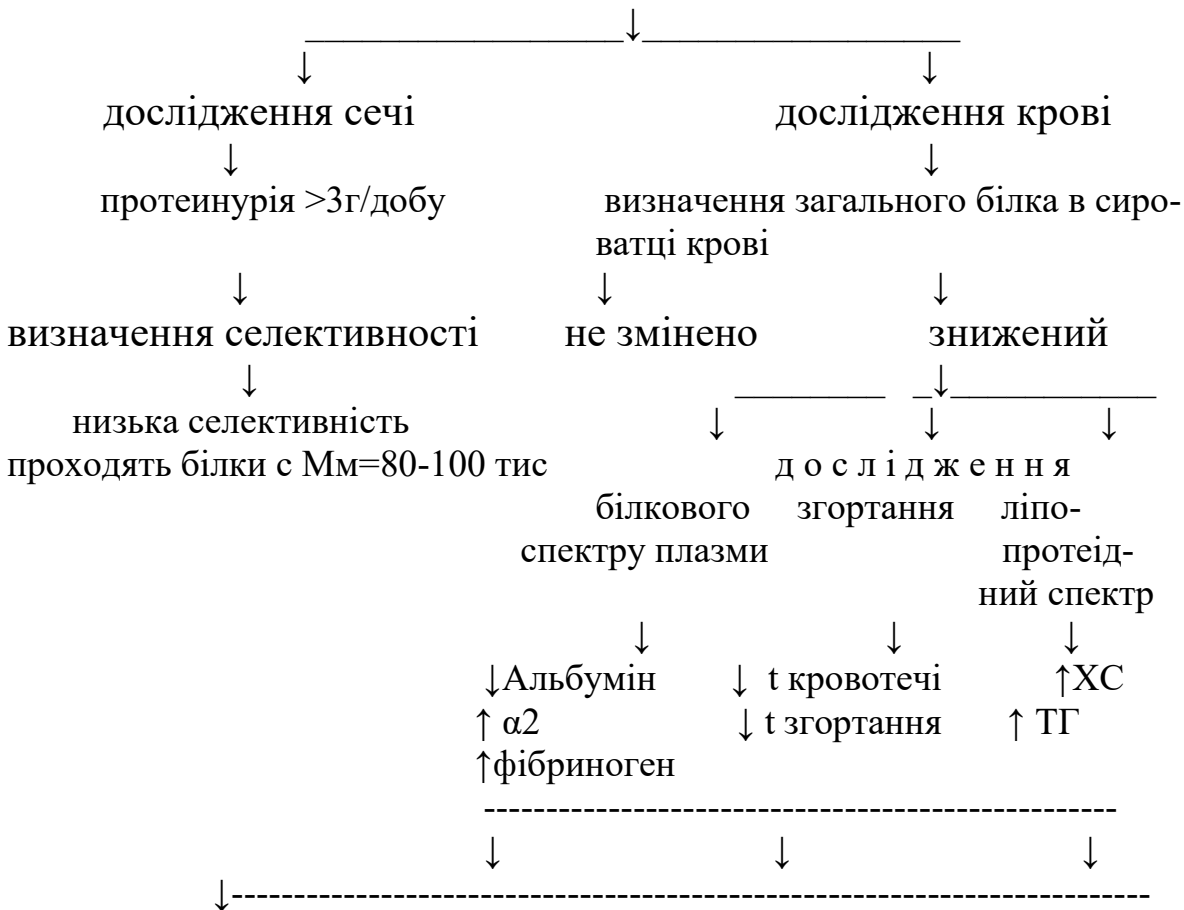


уточнення функційного
стану нирок

Місце та роль біохімічних досліджень у постановці діагнозу проглядається з наступної схеми на прикладі нефротичного синдрому

ЛОГІЧНА СХЕМА ОЦІНКИ НЕФРОТИЧНОГО СИНДРОМУ

Наявність набряків



НЕФРОТИЧНИЙ СИНДРОМ

↓
Дані клінічного обстеження
↓
Визначення активності нефропатії;
Визначення стану функції нирок;
Встановлення характеру імунопатологічного процесу (за наявністю імунного компоненту)

5.9. Біохімія м'язів. Хімічний склад. Патології.

М'язи- це молекулярна система перетворення хімічної енергії АТФ у механічну енергію скорочення та руху.

М'язи становлять 40-45% від маси тіла

М'язи людини поділяються на- скелетні (смугасті), гладенькі та серцевий м'яз

(за структурною організацією).

Міоцит-багатоядерна клітина, структурна одиниця скелетного м'яза- м'язове волокно. Міоцит оточений **сарколемою** (електрично збудлива **плазматичною мембраною**).

У саркоплазмі (цитоплазмі м'язових клітин) знаходиться від 100 до 200 ядер.

Міофібрили- скорочувальні елементи, побудовані з білкових ниток-товстих (міозин) і тонких (актин).

Саркоплазматичний ретикулум- високо диференційована ендоплазматична сітка. Головний резервуар внутрішньоклітинного Ca^{++}

Саркосоми- розвинена система мітохондрій.

Саркомер -функціональна одиниця міофібрили- ділянка міофібрили, яка включає пучок міозинових ниток, серединою прикріплених до М-пластинки (М-лінія), і пучки актинових ниток, прикріплених до Z-пластинок.

Чергування в міофібрилі ділянок, що містять товсті нитки, з ділянками, що містять тонкі нитки (А-диски та І-диски), створює **поперечну смугастість** м'язів.

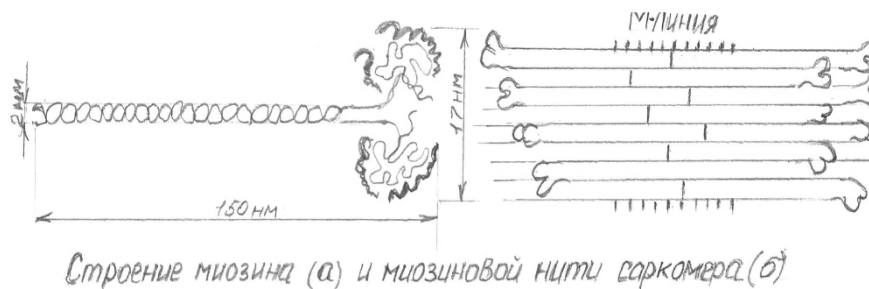
Скорочення відбувається за допомогою **ковзання тонких та товстих ниток назустріч один одному**. У цьому саркомер значно коротшає.

Між міофібрилами в саркоплазмі знаходиться мережа ЕПР, а також мережа поперечних трубочок.

Біохімічний склад м'язів – вода 72-80%, білки—16-20%; небілкові азотисті сполуки (креатин, КФ, амінокислоти, АТФ, АДФ)- 0,9-2,2%; без азотисті органічні сполуки (глікоген, фосфоліпіди, холестерин); мінеральні елементи (K^+ , Ca^{++} , Na^+).

Білки м'язів

75-80%- **водонерозчинні білки, водорозчинні білки саркоплазми-** міоген (ферменти- глікогенфосфорилаза, ферменти гліколізу, КФК, аденілаткіназа, міоглобін).



Міозин становить близько 50% м'язових білків. Молекула міозину має **2 важкі поліпептидні ланцюги** (200 000) та **4 легкі** (20 000).

Тяжкий ланцюг із С-кінця на великій частині довжини має **конформацію α -спіралі**, і обидві спіралі скручені один з одним- ця частина молекули має форму палички.

З протилежного **Н-кінця** важкий ланцюг має **глобулярну форму**, утворюючи «**головки**» молекули, до **кожної** з яких приєднані по два **легкі**

ланцюги. Міозин каталізує гідроліз АТФ. Паличкоподібні хвости молекул міозину можуть з'єднуватися один з одним поздовжньо і утворювати пучки, які, стикуючись хвіст до хвоста на М-лінії, утворюючи міозинові нитки саркомеру.

До складу **актинових ниток** входять білки **актин** (основний білок), **тропоміозин** та **тропонін**.

Актин існує в **2-х формах**: а) глобулярний білок з $M = 43000$ з кулястими молекулами - **G-актин**; б) коли молекули глобулярного актину нековалентно з'єднуються утворюється фібрилярний актин-**F-актин**, до якого можуть приєднуватися головки міозину. У м'язових клітинах весь актин знаходиться у фібрилярній формі. У ньому є центр зв'язування міозину. З'єднання F-актину з міозином називається **актоміозин**. Така сполука призводить до збільшення АТФ-азної активності міозину у багато разів.

Тропонін - глобулярний білок, що входить до складу актинових ниток, побудований з трьох різних субодиниць, одна з яких містить кальцій-зв'язувальні центри і за своєю будовою нагадує кальмодулін.

Актинові нитки прикріплюються до пластинок Z, які теж мають білкову природу.

Встановлено, що міозин, актин, тропоміозин та тропонін входять у міофібрили у співвідношенні 55:25:15:5.

Механізм м'язового скорочення.

Скорочення м'яза загалом відбувається внаслідок скорочення кожного її саркомеру з допомогою всування актинових ниток між міозиновими нитками у бік М-лінії. Скорочення саркомеру пов'язане із гідролізом АТФ та регуляцією іонами Ca^{++} .

Рух актинових ниток здійснюється завдяки узгодженій взаємодії міозину, актину, тропоміозину та тропоніну.

Міозинові нитки мають активний центр для гідролізу АТФ, пристрій для перетворення енергії АТФ на механічну тягу, пристрій для зчеплення з актиновими нитками та пристрій для сприйняття регуляторних сигналів з боку актинових ниток, які, у свою чергу, мають механізм зчеплення з міозиновими нитками та механізми регулювання скорочення та розслаблення.

У м'язі більшість головок міозину пов'язані з АТФ.

Іони Ca^{++} приєднуються до Ca^{++} -зв'язуючої субодиниці тропоніну і на мономерах актинової нитки відкриваються центри зв'язування міозинових головок.

Іони Ca^{++} призводять до виникнення конформаційних змін у системі білків: актин-тропоміозин-тропоніну, у результаті міозинова голівка приєднується до найближчого мономеру актина, тобто. відбувається зчеплення актинових та міозинових ниток.

Активізація АТФ-азного центру та гідроліз АТФ до АДФ та фосфату, що відбувається в момент приєднання головки до актину, призводить до зміни конформації міозину.

Виникає напруга між головою та хвостом молекули міозину та нахилом головки у напрямку М-лінії. Внаслідок цього головка, яка прикріплена до актину, зміщує актинову нитку в тому ж напрямку. І тут АТФ-азний центр може приєднати нову молекулу АТФ. Таке приєднання зменшує спорідненість міозинової головки до актину, міозин повертається у вихідний стан, починається новий цикл взаємодії з актином.

При гіпоксії різного походження-містки між актином та міозином не розриваються і філаменти фіксуються у сполученому положенні. Цим пояснюється трупне задублення після смерті.

Регулювання м'язового скорочення.

Механізми включення процесу та регуляція скорочення та розслаблення істотно різняться в скелетному та серцевому м'язах, з одного боку, і гладких- з іншого.

М'язове скорочення включається потенціалом дії нервового волокна, який через нервово-м'язовий синапс трансформується у потенціал дії сарколеми та трубочок Т-системи, що контактують з цистернами саркоплазматичного ретикулуму, де міститься кальцій. Частина цього кальцію зберігається у поєднанні зі спеціальним Са-зв'язуючим білком **секвестрином**.

Потенціал дії, що надходить трубочками, викликає звільнення іонів Ca^{++} з саркоплазматичного цистерн ретикулума (СПР).

У цитоплазмі клітин у м'язі, що покоїться, концентрація Са дорівнює 10^{-7} моль/л ; при збудженні вона збільшується до 10^{-5} моль/л – за такої концентрації молекули тропоніну насичуються кальцієм і включається скорочення.

У мембрані СПР є інтегральний білок-Са-АТФ-аза, який при підвищенні концентрації Ca^{2+} у цитозолі перекачує його з цитозолу назад у СПР до досягнення цитозолу концентрації кальцію 10^{-7} моль/л. М'яз розслабляється.

Таким чином, можна сказати, що регуляторами м'язового скорочення є тропоміозин-тропонінова система та цикл АТФ-АДФ.

Послідовність потоку хімічної інформації, що призводить до скорочення скелетних м'язів, що виглядає як $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{тропонін} \rightarrow \text{тропоміозин} \rightarrow \text{актин} \rightarrow \text{міозин}$.

Скорочення гладеньких м'язів.

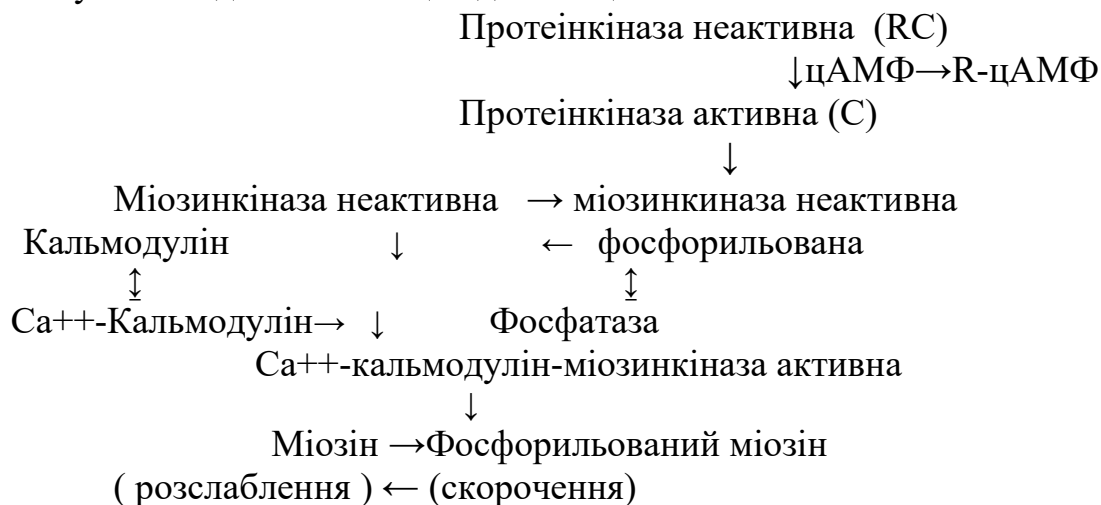
Гладенькі м'язи-це м'язи внутрішніх органів, їх скорочення також відбувається шляхом залежної від АТФ взаємодії актинових та міозинових волокон з їх переміщенням відносно один одного.

У цього типу м'язів **немає поперечно-смугастої структури**, вони не організовані в міофібрили, вміст у них міозину в 3 рази менше, ніж у скелетних м'язах (що призводить до відмінностей у співвідношенні актину та міозину), тропонін відсутній.

Сигналом для скорочення гладенького м'яза також є підвищення концентрації Ca^{2+} в ділянці міофібрил до 10^{-5} моль/л. При такій концентрації іони кальцію зв'язуються з білком **кальмодуліном** та активують кіназу міозину (каталізує фосфорилування легких ланцюгів міозину). Відбувається взаємодія головок міозину з атиновими нитками.

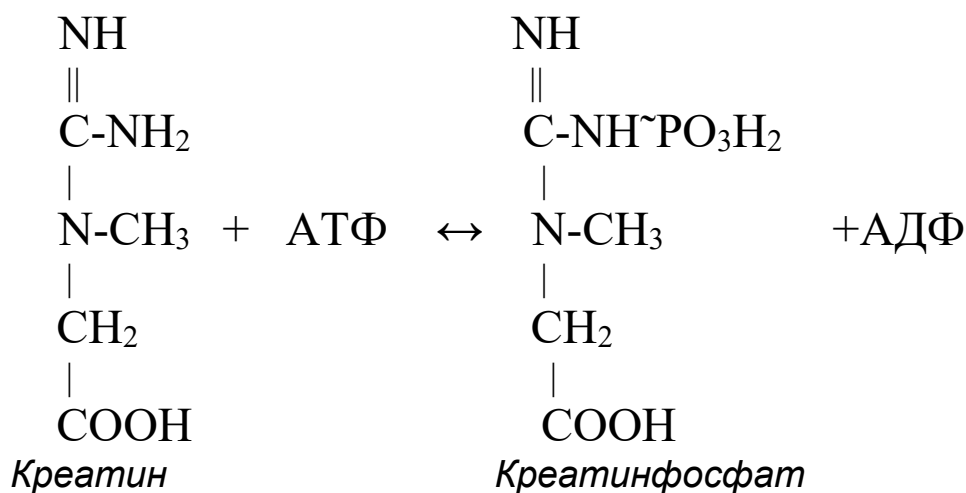
Швидкість скорочення гладких м'язів у 100-1000 разів менша, ніж

поперечно-смугастих через уповільнене включення процесів взаємодії міозину з актином. Зниження концентрації Ca^{2+} до 10^{-7} моль/л є сигналом до дисоціації комплексу Ca^{2+} -кальмодулін-кіназу, причому під впливом фосфатази від міозину відщеплюються фосфорні залишки. Активність кінази міозину гальмується під час активації аденілатциклазної системи.



Джерела енергії для м'язової роботи.

1. Креатинфосфокіназна реакція. АТФ є джерелом енергії для скорочення та розслаблення всіх типів м'язів. У тому випадку, якщо м'язи перебувають у стані спокою, вони містять АТФ близько 5 ммоль/г тканини і в 5-8 разів більше креатинфосфату - також макроергічної сполуки, яка утворюється з креатину шляхом його фосфорилування за рахунок АТФ за участю ферменту креатинкінази:



Реакція оборотна. Утворення АТФ з креатинфосфату та АДФ-еволюційно вироблений механізм і найшвидший шлях відновлення запасів АТФ в умовах, коли при переході м'язів від стану спокою до активності потреба у АТФ різко

зростає. Сумарна активність креатинфосфокінази (креатинкінази) та її ізоферментний спектр має діагностичне значення при м'язових дистрофіях, гострому інфаркті міокарда.

2. Окислення глюкози, що надходить у м'язи з крові.

3. Глікогеноліз, що постачає глюкозо-6-фосфат, який окислюється гліколітичним шляхом.

4. Окисне фосфорилування в саркосомах (головним чином - аеробні червоні м'язи, багаті на мітохондрії).

5. Аденілаткіназна реакція: $2\text{АДФ} \rightarrow \text{АТФ} + \text{АМФ}$, яка є резервним механізмом швидкого відновлення АТФ, а також утворює АМФ, який є активатором фосфоглюкокінази та прискорює реакції гліколізу.

Червоні (повільні) та білі (швидкі) м'язи-типи м'язів, які зустрічаються у людини.

Червоні волокна - містять багато гем-містить, кисень-зв'язуючого білка міоглобіну. У червоних м'язах багато мітохондрій, що надає цій тканині схильність до окисних процесів. Цей тип м'язів пристосований до тривалої фізичної роботи, а включення до них енергетичних резервів-уповільнено.

Білі волокна - містять мало мітохондрій, мало міоглобіну, але багато глікогену і гліколітичних ферментів, у зв'язку з чим для цього типу м'язів характерний анаеробний розпад глікогену і глюкози (на відміну від червоних м'язів, де інтенсивно аеробне окислення). Вони більш висока АТФ-азная активність, скорочуються швидше червоних, але швидко втомлюються.

Особливості обміну серцевого м'яза.

Біохімічні властивості міокарду та його структура близькі до червоних м'язів. Він характеризується аеробним енергетичним обміном, дуже чутливий до постачання кисню. Головний субстрат окислення- жирні кислоти, але після вживання їжі та при фізичному навантаженні їх використання знижується; зростає окислення глюкози та молочної кислоти.

М'язове скорочення регулюється, як в скелетних м'язах, але джерелом Ca^{++} є екстрацелюлярний кальцій, який надходить через плазматичні мембрани при збудженні міокарду.

Міопатії (м'язові дистрофії)-тяжкі спадкові захворювання-проявляються поступовою загибеллю м'язових клітин та заміщенням їх сполучною тканиною. Зникнення м'язів відбувається під впливом кислих гідролазів, що звільняються з лізосом. Атрофія м'язів, що супроводжується розпадом м'язових білків, може розвинути під впливом таких факторів як гіпокінезія та іммобілізація, радіація, денервація м'язів, авітаміноз Е.

Характерною ознакою м'язових дистрофій є порушення метаболізму креатину, що призводить до зниження утворення креатинфосфату та виділення із сечею великої кількості креатину, який у нормі у сечі дорослої людини відсутній або є у невеликих кількостях. Більшість креатину неферментативно перетворюється на креатинін.

Для кожного здорового індивідуума величина креатиніну в сечі – постійна

величина, яка залежить від маси м'язів.

Оскільки креатинін не абсорбується у ниркових каналцях, вміст креатиніну в сечі – **це показник фільтраційної здатності нирок**. Якщо ця здатність порушується, вміст креатиніну у крові збільшується, що вказує на ниркову недостатність.

При м'язових дистрофіях- знижено утворення та виведення креатиніну, спостерігається креатинурія (патологічна). Існує також фізіологічна креатинурія - у підлітковому віці та в старечому, а також при вагітності. Діагностична ознака м'язових дистрофій - підвищена активність креатинфосфокінази (у ранній стадії хвороби в 10 разів вище за норму).

Дистрофія Дюшена, дистрофія Беккера - генетичний дефект на Х-хромосомі, пов'язаний з відсутністю або порушенням синтезу білка цитоскелета-дистрофіну, який надає міцності плазматичної мембрани м'язових клітин. При хворобі Дюшена-мембрана м'язових клітин руйнується при скороченні м'язів, що призводить до загибелі клітини. Хворі мешкають приблизно 20 років.

При дистрофії Беккер -дистрофін виробляється, але його кількість і структура змінені. Хворі з такою дистрофією живуть понад 30 років.

Хвороба Мак-Ардля – глікогеноз V типу – відсутність ферменту фосфорилази, компенсаторно підвищений рівень креатинкінази. Проявляється хвороба болями в м'язах, м'язовою втомою.

Мітохондріальні міопатії - внаслідок зміни кількості мітохондрій, їх структури та розмірів, що проявляється м'язовою слабкістю, низькою працездатністю.

5.10. Біохімія сполучної тканини. Хімічний склад. Патології.

5.11.

Всі різновиди сполучної тканини містять клітини, волокнисті структури та основну міжклітинну речовину (органічний матрикс або екстрацелюлярну субстанцію або екстрацелюлярний матрикс-ЕЦМ).

Сполучна тканина становить 50% маси тіла. 1-10% всієї маси сполучної тканини припадає на клітини, головним чином, фібробласти та їх різновиди - остеобласти, хондробласти, кератобласти.

ЕЦМ (міжклітинний матрикс) - становить 90-99% маси сполучної тканини і побудований в основному зі сполук 4-х класів:

- колагена;
- протеогліканов- їх вуглеводний компонент- ГАГ- глікозаміноглікани (мукополісахаріди);
- неколагенових структурних глікопротеїнів;
- еластіна.

Особливістю сполучної тканини є те, що в ній мало клітин та багато ЕЦМ. ЕЦМ виконує різноманітні, зокрема. спеціалізовані функції у різних органах: що у проліферації і диференціювання клітин та у освіті тканин- у цих процесах він виконує роль “будівельних лісів” і каркасу, у якому формується тканину. Крім того, у сформованих тканинах він скріплює, склеює клітини один з одним, підтримує форму клітин та форму органів, створює механічну міцність.

Макромолекули, з яких складається ЕЦМ, синтезуються клітинами (фібробластами, хондробластами та ін.). Після виходу з клітин у міжклітинний матрикс окремі макромолекули внаслідок міжклітинної взаємодії утворюють складніші структури-комплекси протеогліканів, агрегати протеогліканів, глікопротеїнів та волокнистих елементів. Розпад макромолекул відбувається під впливом ферментів лізосом-протеїназ, глікозидаз, сульфатаз і т.д. Швидкість оновлення ГАГ становить кілька днів, а колагену – кілька місяців. **В**

основі низки спадкових захворювань лежить:

- 1) відсутність або брак активності деяких ферментів, що розщеплюють окремі види ГАГ, рівень яких у сполучній тканині при цьому підвищується - захворювання мукополісахаридози
- 2) порушення освіти колагену - через "помилку" у синтезі поліпептидного ланцюжка - синдром Марфана, незавершений остеогенез-Елерса-Данлоса
- 3) системні хвороби сполучної тканини (колагенози)-аутоімунні порушення, пошкодження як колагенових структур, так і міжклітинної речовини, зниження вмісту вітаміну С призводить до порушення колагеноутворення, виявляються симптоми цинги.

З віком у сполучній тканині збільшується вміст колагену, знижується вміст ГАГ та води.

Колаген – фібрилярний білок. Молекула колагену (іноді називають тропоколаген) має довжину ~ 300 нм, товщину ~ 1,5 нм, Мм ~ 300 000 Д. Побудована з трьох поліпептидних ланцюгів, що мають форму лівозакрученої спіралі, на 1 виток спіралі припадає 3 ак залишку. Три лівоспіральні ланцюги разом закручуються у праву спіраль, як кабель. Кожен ланцюг налічує 1000 ак залишків.

~33% -гліцин

~21% пролін и оксипролін

~11% аланін

Послідовність амінокислот у ланцюзі регулярно повторюється, отже, у кожному третьому положенні знаходиться гліцин. Часто зустрічаються трипептидні фрагменти: гліцин х пролін, гліцин х оксипролін, гліцин-пролін-оксипролін, де х-інші амінокислоти.

Оксипролін, крім колагену та еластину, - рідко зустрічається в інших білках - тому оксипролін вважається молекулярною міткою колагену, за його вмістом у крові, сечі, тканинах судять про колаген.

4 3

НО-НС-CH₂

| |2 1

H₂C CH-COOH

5\ /

NH

4-оксипролін

6 5 4 3 2 1

H₂N-CH₂-CH-CH₂-CH₂-CH₂-COOH

|

ОН

5-оксилізін

Визначення оксипроліну в крові та сечі дає уявлення про метаболізм колагену.

У людини - 12 типів колагену, який відрізняється первинною структурою,

набором ланцюгів у молекулі, вмістом вуглеводів, органічної та тканинної локалізацією. Високий вміст у колагені гліцину, у якого відсутній R-радикал, викликає утворення триланцюгової спіралі між ланцюгами за рахунок СО- та NH-груп пептидних зв'язків, за рахунок ОН-груп оксипроліну-утворюються Н-зв'язки, які стабілізують спіраль. До 1969 р. у вищих хребетних був відомий тільки один різновид колагену (але при цьому в хрящі грудини курчати було знайдено надлишок $\alpha 1$ -ланцюгів: $(\alpha 1)_2 \alpha 2$. Але виявилось, що $\alpha 1$ ланцюг цей відрізняється від $\alpha 1$ ланцюга колагену дерми, сухожили кістки, тому новий ланцюг був позначений $\alpha 1$ (II), а більш ранній $\alpha 1$ (I). Раніше відомий колаген отримав формулу $[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2$, а новий $[\alpha 1(II)]_3$. Так виникло поняття типів колагену. Кристалічна структура волокон колагену II типу відрізняється від структури колагену I типу (хрящова тканина).

Розрізняють $\alpha 1(I)$, $\alpha 1(II)$, $\alpha 1(III)$ та $\alpha 2$ -ланцюги. У молекулу колагену входять три ланцюги. У різних типах колагену-різні комбінації ланцюгів. Так, молекула колагену кістки побудована з двох $\alpha 1$ і одного $\alpha 2$ -ланцюгів. Колаген мінералізованих тканин має багато спільного з колагенами м'яких тканин, у них близький амінокислотний склад, ідентичні первинна структура та побудова ланцюгів, але в кістковому колагені більше вільних залишків лізину та оксилізину. У молекулі колагену кістки багато пептидів з негативно зарядженими амінокислотами і фосфору.

Важлива особливість-поперечна смугастість, т.к. молекули колагену розташовані в поздовжньому та поперечному напрямку. У паралельних ланцюгах фібрили зміщені один щодо одного на 64 нм. Особливості будови колагенового волокна мають значення для нормальної життєдіяльності кісткової тканини, для мінералізації. Аміногрупи лізину та оксилізину пов'язують фосфати. Тільки певний тип упаковки макромолекул тропоколагену створює умови для мінералізації-для зростання кристалів кісткової тканини.

$[\alpha 1(I)]_2 \alpha 2$	$[\alpha 1(III)]_3$	$[\alpha 1(IV)]_3$
кістка	хрящ стілки судин шкіра	базальні мембрани

При спадкових захворюваннях синдром Елерса-Данлоса (тип V) – відсутність або знижена активність лізілоксидази, що призводить до зниження кількості поперечних зв'язків у колагені та зниження механічної міцності.

Катаболізм тканинного колагену відбувається під впливом специфічної колагенази. Підвищений розпад колагену призводить до посиленої екскреції оксипроліну із сечею.

Біосинтез колагену-утворення поліпептидних ланцюгів відбувається на рибосомах, пов'язаних з мембранами ЕПР у клітинах фібробластичного ряду сполучної тканини.

1) Утворюються проколагени-довші ланцюги, що містять багато цистеїну, є додаткові послідовності по краях.

2) Гідроксильовання проліну та лізину.

3) Глікозилування у присутності глюкози, галактози, глікозилтрансферази.

При цьому необхідні Fe^{3+} та вітамін С, кисень та α -кетоглутарат. Посилений синтез колагену спостерігається при загоєнні ран. Структурні зміни колагену призводять до зниження еластичності сполучної тканини.

Еластин- вивчений меншою мірою, ніж колаген. У ньому багато гліцину та проліну, немає гідроксильованого проліну, мало окипроліну, багато валіну. Він є основним компонентом еластичних волокон. Гумоподібний полімер. Міститься в тканинах, що зазнають постійного розтягування. Залишки лізину беруть участь у освіті поперечних зв'язків. З 4-х молекул лізину утворюється десмозин для поперечних зв'язок.

Неколагенові білки - один з них фібронектин (остеонектин у кістковій тканині). Складається з 2-х поліпептидних ланцюгів, з'єднаних двома -S-S-містками. Молекули мають витягнуту форму. Фібронектин (ФН) синтезується багатьма клітинами міжклітинний матрикс. Він є на базальних мембранах у глибині міжклітинної речовини сполучної тканини, а також у плазмі крові. Він приєднується до ліпідів або сіалоглікопротеїнів плазматичної мембрани клітин, а також до колагену, гіалуронової кислоти та хондроїтинсульфатів. Для кожного з цих сполук у фібронектині є спеціальний центр зв'язування. Є також центр зв'язування глутамінази, яка каталізує реакцію зшивання лізину однієї білкової молекули та глутаміну іншої молекули (тому його називають молекулярний клей).

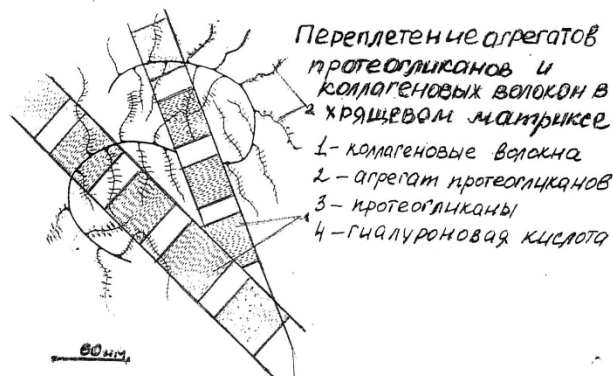
Протеоглікани-основа міжклітинної речовини, мають білкову та полісахаридну частину. На відміну від глікопротеїнів, основна маса-вуглеводи (93-97%), білки-7-3%.

Вуглеводна частина представлена глікозаміногліканами (ГАГ) - кислими мукополісахаридами - побудовані з однакових дисахаридних одиниць, це - гетерополісахариди. До їх складу входять: аміносахар (N-ацетилглюкозамін або N-ацетилгалактозамін) та уроновa кислота (глюкуронова або ідуоронова). До аміносахарів у 4 або 6 положеннях приєднуються сульфати.

Є 7 видів ГАГ: гіалуронова кислота, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат, гепарин.

Органічний матрикс містить основну частину протеогліканів, які складаються з невеликої білкової частини, до якої ковалентними зв'язками приєднуються полісахаридні ланцюги (10-100 і більше).

ГАГ- це полісахариди, побудовані з великої кількості однакових дисахаридних одиниць. ГАГ мають спорідненість до Ca^{++} та фосфору.



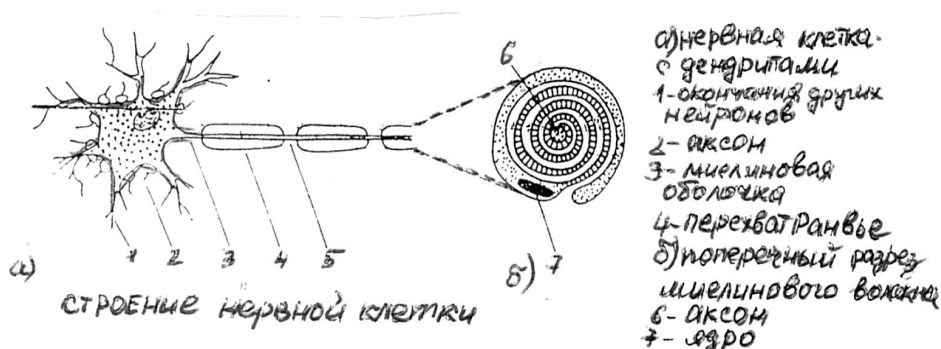
5.12. Біохімія нервової системи. Метаболізм мозку. Проведення імпульсів. Рецептори нейромедіаторів. Механізми дії психотропних засобів.

Мозок людини містить 10^{10} - 10^{11} нейронів - це стільки, скільки зірок у нашій Галактиці.

Окремі **нейрони** та їх групи відрізняються між собою за морфологічними ознаками та продукованими ними медіаторами.

Крім того, в нервовій тканині є **нейроглія** і **мікроглія** (клітинні елементи сполучнотканинного походження). **Нейрони** входять до складу **сірої речовини** (60-65% його клітинного складу). Елементи **нейроглії** та мієліну входять до складу **білої речовини**. Нервові волокна оточені мієліновою оболонкою, утвореною клітинами Шванна (у периферичній нервовій системі) або олігодендроцитальними клітинами – клітинами глії (у мозку). Мієлінова оболонка є похідною плазматичної мембрани шваннівської або гліальної клітин: мембрана складена вдвічі і багаторазово обгорнута навколо аксона.

Мієлінова оболонка утворює короткі чохоли вздовж довжини аксона. Між якими є немієлінізовані ділянки-перехоплення **Ранв'є**.



Будова нервової клітини: а) нервова клітина з дендритами (1), прилеглими до неї закінченнями інших нейронів (2), аксоном (3), оточена мієліновою оболонкою (4), перехопленням Ранв'є (5); б) - поперечний розріз мієлінового волокна; 6- аксон; 7 - ядро клітини Шванна. Мієлінова оболонка виконує роль ізолятора. Завдяки якому немає «коротке замикання» між сусідніми волокнами. По мієлінізованих волокнах нервовий імпульс передається в 6 разів швидше, ніж по

немієлінізованих. **Хімічний склад мієліну** характеризується переважанням ліпідів, яких у ньому 70% (холестерин, цереброзиди, фосфатиділетаноламін, фосфатидилхолін, сфінгомієлін, фосфатидилсерін, плазмалоген). Білків у ньому 30% маси і їх 10% - це гідрофільний білок, званий «енцефалітогенним». Він містить багато залишків аргініну та лізину.

При дифтеритних невритах, спадкових дефектах обміну ліпідів, вуглеводів, амінокислот спостерігається демієлінізація нервів.

Переважає складних полярних ліпідів (для виконання спеціальних функцій) та холестерину в мозку над нейтральними жирами є біохімічною особливістю мозку. Крім того, встановлено, що в сірій речовині ліпідів майже вдвічі менше (35,1% сухої маси тканини), ніж у білому (61,2%).

Білки головного мозку та нейроспецифічні білки

У числі білків головного мозку виділяють нейроальбуміни, нейроглобуліни, нейросклеропротейни, які відрізняються між собою своїми фізико-хімічними властивостями, включають масу білків-ферментів, регуляторних і структурних білків. Біохімічною особливістю тканини мозку є наявність великої кількості вільних амінокислот (особливо дикарбонових та їх похідних – аспартат, глутамат, глутамін та ін.).

В даний час відкрито близько сотні нейроспецифічних білків-рецепторів, молекул клітинної адгезії, синаптичних білків, компонентів цитоскелета, мембранних транспортних систем, ферментів обміну нейромедіаторів та ін. Один з найбільш вивчених - **білок S-100** - низькомолекулярний білок, виявлений у нейронах та клітинах глії.

Цей білок активує фосфорилування одних і гальмує фосфорилування інших білків мозку, впливає на ядерно-цитоплазматичний транспорт речовин, на стабільність мікротрубочок, а можливо і грає роль у процесах інтегративної діяльності мозку. Відкриті та вивчаються й інші кальцій-зв'язуючі білки-вітамін D-залежний білок, кальцинейрин, кальелектрин та ін. У нервовій тканині відкриті специфічні ізоферменти ряду ферментів-креатинкінази, аргінази, глутаматдекарбоксилази та ін. білки мембран синаптичних пухирців- синапсин I, синаптин, синаптофізін.

Метаболізм мозку.

Основною особливістю енергетичного обміну мозку є значне переважання рівня використання глюкози з інших субстратами енергетичного обміну.

Поглинання O₂ в мозку дорослої людини становить 20% від загальних потреб організму (у дітей 50%) і газообмін у мозку є в 20 разів більш інтенсивним, ніж у м'язовій тканині.

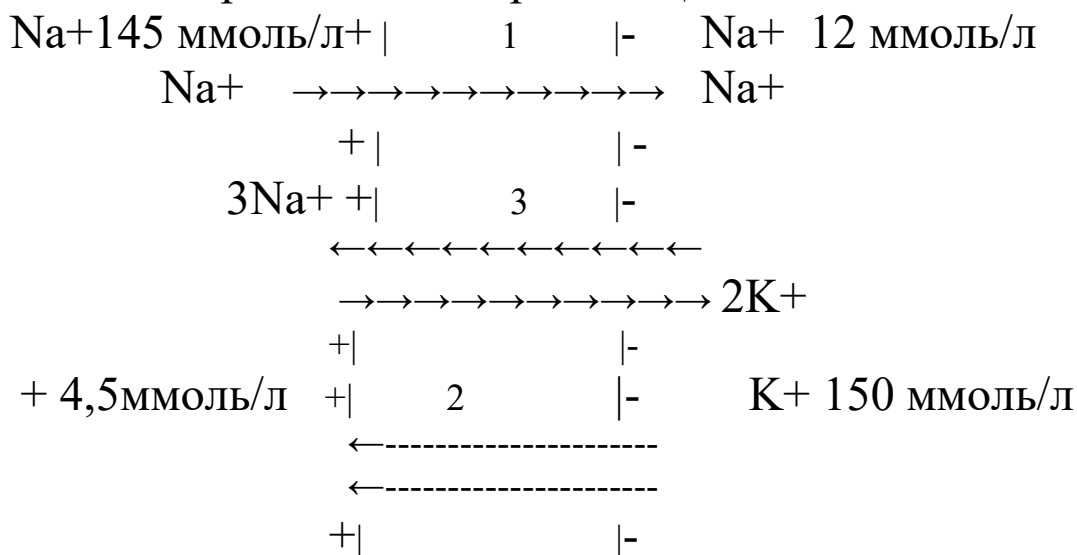
В умовах гіпоглюкоземії порушення використання глюкози та кисню призводить до глибокого порушення обміну речовин та коматозного стану.

Перехід клітин мозку на окислення кетонових тіл відзначений при голодуванні чи виснажливій фізичній роботі. У тканині мозку постійно утворюється аміак, джерелом якого є дезамінування АМФ. Аміак, що утворюється, зв'язується з глутаматом з утворенням глутаміну, який виходить з

мозку в кров. Регенерація АМФ у мозку здійснюється за рахунок інозинмонофосфату (ІМФ), при цьому первинним джерелом аміногрупи є різні амінокислоти, а переносниками глутамат і аспартат.

Проведення імпульсів нервовими волокнами. Основою є зміна електричного потенціалу на мембрані внаслідок переходу іонів Na^+ чи K^+ через мембранні канали.

Позакліт. сер-ще Мембрана Цитоплазма клітини



Схематичне зображення потоків Na^+ та K^+ через мембрану у стані спокою:

1) дифузія Na^+ ; 2) дифузія K^+ ; 3) активний транспорт Na^+-K^+ помпою

Na^+-K^+ -помпа за рахунок енергії АТФ безперервно виводить іони натрію з клітини та вводить іони калію у клітину, підтримуючи градієнти концентрації. Ця помпа є електрогенною, т.к. на кожні 3 Na^+ , що вийшли з клітини, в клітину заходять 2 K^+ , отже, при кожному циклі роботи помпи з клітини забирається по одному позитивному заряду. У результаті зовнішньої поверхні мембрани утворюється позитивний заряд, але в внутрішньої- негативний- виникає різницю потенціалів- **потенціал спокою**.

Порушення нерва підвищує проникність мембран для розглянутих іонів через специфічні іонні канали. Компоненти каналів мають білкову природу, конформаційні зміни цих білків регулюють проникність.

У стані спокою канали закриті, при збудженні нерва відбувається деполяризація мембрани, іноді до порогового рівня (-50mV), що призводить до відкриття спочатку натрієвих, потім калієвих каналів. Внутрішня поверхня мембрани отримує позитивний заряд (І фаза потенціалу дії - фаза деполяризації). Під його впливом натрієві канали закриваються, при цьому прискорюється відкриття калієвих каналів та вихід калію з клітин. Потенціал повертається до вихідного стану (фаза реполяризації).

Оскільки калієві канали закриваються повільно, залишається слідова гіперполяризація. Іони натрію, які надходять у клітину при потенціалі дії у

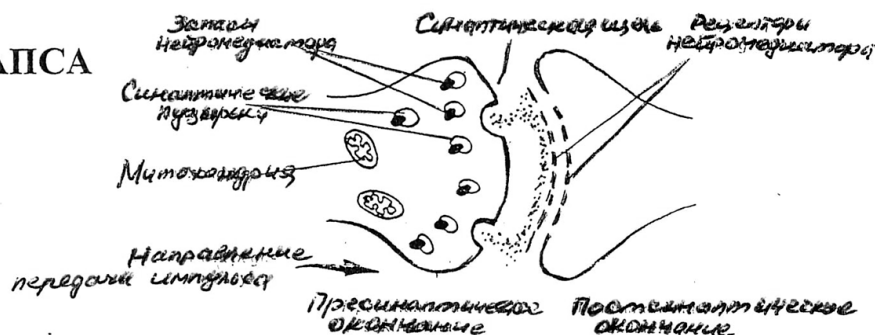
певній ділянці мембрани, дифундують в аксоплазмі до сусідньої ділянки, де знижують потенціал спокою до порогового значення та викликають тут відкриття натрієвих каналів та вхід іонів. Усе це призводить до подальшої деполяризації та проведення потенціалу дії, тобто, нервового імпульсу до закінчення довжини аксона (це у безмієлінових волокнах). У мієлінових волокнах потенціал дії виникає лише у перетяжках Ранв'є, де дуже багато іонних каналів. Деполяризація однієї з перетяжок призводить до виникнення різниці потенціалів між цією перетяжкою та сусідньою. Виникає іонний електричний потік через аксоплазму, який викликає виникнення потенціалу дії в сусідній перетяжці. Потім характерний потенціалу спокою розподіл іонів з обох боків мембрани відновлюється з допомогою посилення роботи $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-азы}$. Інгібітори її - серцеві глікозиди, наприклад, убаїн (строфантин). Гальмування активності $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-азы}$ спричиняє побічні ефекти дії цих препаратів.

Деякі нейротоксини змінюють пасивний транспорт іонів через канали в мембранах аксонів, наприклад, тетродоксин, сакситоксин - блокують транспорт, інші - токсин отрути скорпіону, грайянотоксин та ін. - активують або інгібують транспорт і порушують тим самим проникність мембрани.

Синаптична передача нервових імпульсів. Нейромедіатори.

Нейрони можуть контактувати між собою і з м'язовими або залізистими клітинами через хімічні синапси, в яких надходження потенціалу дії з нервового відростка викликає деполяризацію пресинаптичної мембрани з подальшим звільненням в синаптичну щілину спеціальної хімічної речовини-нейромедіатора, який дифундує в постсинаптичну мембрану (де взаємодіє із специфічним рецептором). Шляхом зміни іонної проникності виникає деполяризація чи гіперполяризація постсинаптичної мембрани, що проявляється збудженням чи гальмуванням. Пізніше медіатор інактивується за допомогою ферментів або зворотного поглинання пресимпатичної мембраною. Отже, міжнейронна взаємодія полягає у перетворенні електричного сигналу на хімічний, і хімічного - знову на електричний.

СХЕМА СИНАПСА



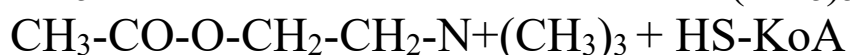
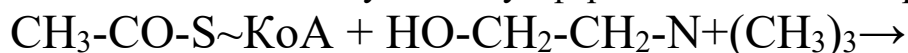
Нейромедіатори (нейротрансмітери) - біомолекули, які забезпечують передачу імпульсів (хімічних сигналів) в нервовій системі від одного нейрона на інший або від нейрона на ефекторний орган.

До нейромедіаторів відносяться: ацетилхолін, біогенні аміни (катехоламіни, серотонін), амінокислоти та їх похідні (γ -аміномасляна кислота-ГАМК, гліцин, глутамат, аспартат), пептиди-нейропептиди (ендорфіни, енкефаліни та інш.)

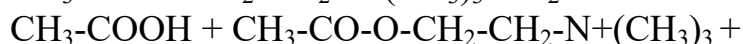
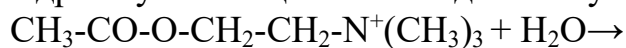
Рецептори нейромедіаторів-глікопротеїни за хімічною природою.

За принципом молекулярної організації та функціонування рецептори поділяються на **іонотропні** (рецептори I класу), які контролюють відкриття іонних каналів на мембрані для Ca^{++} , Na^+ та K^+ , а також **метаботропні** рецептори (рецептори II класу). Які активують внутрішньоклітинні метаболічні системи шляхом утворення цАМФ або цГМФ, включенням фосфоінозитидної системи та/або підвищенням цитозольної концентрації іонів Ca^{++} . З цими ж рецепторами, крім нейромедіаторів, можуть взаємодіяти лікарські препарати та нейротоксини, модулюючи ефекти.

Одним із класичних представників нейромедіаторів є ацетилхолін, синтез якого з ацетил-КоА та холіну каталізує фермент холінацетилтрансферазу.



Ацетилхолін накопичується в синаптичних пухирцях, оточених мембраною. Тут із білком везикуліном він утворює солеподібні сполуки. При надходженні потенціалу дії в нервові закінчення частина бульбашок зливається з пресинаптичною мембраною і вміст бульбашок звільняється в синаптичну щілину (екзоцитоз), де солеподібна сполука дисоціює. Під впливом потенціалу дії у нервовому закінченні збільшується концентрація Ca^{++} , що включає механізм скорочення. Ацетилхолін дифундує до постсинаптичної мембрани, де з'єднується з рецептором ацетилхоліну – інтегральним білком, у якому відбуваються конформаційні зміни, що передаються на білки натрієвих та калієвих каналів у постсинаптичній мембрані. Канали відкриваються. У постсинаптичній мембрані присутній фермент ацетилхолінестераза (АХЕ), гідролізуючий ацетилхолін до холіну та оцтової кислоти.



Комплекс рецептор-ацетилхолін дисоціює. Конформація рецепторів та іонних каналів повертається у вихідний стан. Холін та ацетат переносяться назад у нервові закінчення і знову використовуються для синтезу ацетилхоліну.

У вищих хребетних є 2 типи рецепторів до ацетилхоліну - **нікотинові** (н-холінорецептори - ефект медіатора імітується нікотинном - відносяться до йонотропних) і **мускаринові** (м-холінорецептори - ефект імітується мускарином - токсинном мухомора - відносяться до рецептора). Ефект активації нікотинових холінорецепторів нікотинном, ацетилхоліном та ін. пронизливий ліпідний бішар мембрани. Важливе фармакологічне та токсикологічне значення мають фізіологічно активні сполуки-інгібітори АХЕ.

Оборотні інгібітори АХЕ- прозерин, фізостигмін, галантамін, при міастенії, атонії кишечника, сечового міхура.

Необоротні інгібітори АХЕ- сполуки, щоденно потенційними нервовими отрутами, які викликають різке збудження нервової системи, порушення діяльності серцево-судинної, гастро-інтестинальної систем. Наприклад, карбофос, хлорофос, дихлофос, т.е. ФОС- фосфоорганічні сполуки, цілеспрямований синтез яких призвів до створення нервово-паралітичних отрут, таких як зарин, зоман, табун, що відносяться до БОВ-бойових отруйних речовин.

Норадреналін відноситься до катехоламінів, є медіатором в адренергічних синапсах нервової системи, його роль як одного з основних медіаторів ЦНС пов'язується з підтриманням рівня активності нервово-психічних реакцій, формуванням адаптивних процесів.

Адренорецептори, з якими взаємодіють адреналін, норадреналін, налічують кілька підтипів: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$. Взаємодія з β -рецепторами призводить до активації аденілатциклази, підвищення рівня цАМФ та стимуляції відповідних метаболічних процесів, наприклад, глікогенолізу в печінці та м'язах. Активація α -рецепторів містить інші молекулярні механізми. Так, стимуляція $\alpha 1$ -рецепторів підвищує цитозольну концентрацію іонів кальцію за рахунок його транспорту всередину клітини та звільнення з внутрішніх депо, а це призводить до активації кальцій-залежних реакцій клітини. Стимуляція $\alpha 2$ -адренорецепторів з інгібіторним білком мембрани N_i призводить до гальмування активності аденілатциклази. На постсинаптичних мембранах $\alpha 1$ -адренорецептори забезпечують передачу сигналу на нейрон, $\alpha 2$ -адренорецептори на пресинаптичних мембранах гальмують звільнення норадреналіну в синаптичну щілину.

Дофамін-катехоламін з медіаторними властивостями, бере участь у регуляції поведінки, руху діяльності серцево-судинної системи, кишечника, нирок. Існує кілька типів дофамінових рецепторів ($D1$, $D2$, $D3$, $D4$). Активація $D1$ рецепторів призводить до активації аденілатциклази, $D2$ рецепторів – до гальмування цАМФ та Ca^{++} -залежних процесів. Шизофренія, алкоголізм, депресивні стани, хвороба Паркінсона пов'язані з порушенням обміну дофаміну та дофамінових рецепторів. Ряд застосовуваних у клініці психотропних та нейротропних лікарських препаратів діє на рівні дофамінових рецепторів.

Серотонін- біогенний амін, похідне триптофану, володіє медіаторними властивостями для спеціальних серотонінергічних нейронів, фізіологічна роль в головному пов'язана з регуляцією психоемоційних реакцій (тривога, агресивність, імпульсивні спонукання, сексуальна поведінка) Порушення обміну серотоніну та функцій серотонінових рецепторів, що відносяться до категорії метаботропних (їх кілька типів та підтипів, частина яких є агоністами, частина-антагоністами), впливають на патогенез депресивних та неспокійних станів, шизофренії, алкоголізму, наркоманії. Наприклад, у людей, які робили спробу самогубства, виявлено знижений рівень серотоніну. Деякі психотропні препарати модулюють біохімічні ефекти серотоніну.

Нейромедіатори-амінокислоти та їх похідні діляться на 2 класи:

- 1) збуджуючі кислі амінокислоти (глутамат і аспартат), для яких у клітинах головного мозку є як іонотропні, так і метаботропні рецептори
- 2) ті, що гальмують нейтральні амінокислоти (ГАМК- γ -аміномасляна кислота, гліцин, таурин, β -аланін). ГАМК взаємодіє з хлорними каналами та сприяє входженню іонів Cl через мембрану. Агоністи ГАМК - посилюють її гальмівну дію і мають протисудомний, заспокійливий і седативний ефект, антагоністи ГАМК - потенційні конвульсанти (пікротоксин, бікукулін). Судомна активність препарату стрихніну пов'язана з тим, що він є антагоністом гліцину та діє на

гліцинові рецептори спинного мозку, також пов'язаними із хлорними каналами.

Нейропептиди - клас сполук пептидної природи, які синтезуються переважно у клітинах нервової системи та здатні суттєво впливати на біохімічні та нейрофізіологічні процеси у головному мозку.

Наприклад, **опіюїдні пептиди** - енкефаліни та ендорфіни (внутрішні морфіни) - надають аналгетичну та специфічну дію на головний мозок, подібно морфіну, що проявляється розвитком ейфорії, позитивним сприйняттям навколишнього середовища.

Рецептори опіюїдних пептидів бувають кількох типів μ , δ , σ , ϵ . Їхнє функціонування пов'язане з впливом на обмін цАМФ та іонів Ca^{++} .

МЕХАНІЗМИ ДІЇ ПСИХОТРОПНИХ ЗАСОБІВ

Психотропні (психоактивні засоби) – це фармакологічні препарати, які використовуються при порушеннях психічної діяльності людини.

Серед ланок синаптичної передачі можна назвати ті, лише на рівні яких діють дані препарати:

- 1) ферментативний синтез та розщеплення нейромедіатора; 2) депонування нейромедіатора у везикулах пресинаптичних закінчень;
 - 3) звільнення нейромедіатора у синаптичну щілину;
 - 4) взаємодія нейромедіатора з постсинаптичними рецепторами різних типів та включення відповідної послідовності реакцій;
 - 5) взаємодія нейромедіатора зі структурами пресинаптичної мембрани, які відповідають за зворотне захоплення (реаптейк) та ферментативну деградацію.
- Найбільш поширені психотропні препарати-нейролептики, антидепресанти, анксіолітики.

Нейролептики (антипсихотичні препарати) - препарати, що використовуються при лікуванні різних ендогенних та екзогенних психічних розладів, шизофренії, що проявляється галюцинаціями, збудженням тощо. і пов'язано, головним чином, з гіперактивністю дофамінових систем, тому точка застосування лікарських препаратів-аміназину $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{C}_1\text{N}_2\text{S}$ і галоперидола $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{C}_1\text{FNO}_2$ - дофамінові рецептори D2, D3, D4.

Антидепресанти-фармпрепарати, які використовуються для лікування депресій, хімічна основа впливу-стимуляція моноаміноергічної передачі в головному мозку за рахунок збільшення синаптичної концентрації норадреналіну та/або серотоніну.

Розрізняють 2 групи антидепресантів:

- 1) інгібітори реаптейка моноамінів - іміпрамін
- 2) інгібітори моноамінооксидази (МАО) - гальмують окисне дезамінування моноамінів - особливо норадреналіну і серотоніну - в мітохондріях нейронів головного мозку - іпроніазид (необоротна дія) і піразидол (зворотня дія).

Анксіолітики - транквілізатори - атарактики - заспокійлива дія - бензодіазепіни: діазепам, альпразолам, лоразепам, оксазепам - взаємодіють з ГАМК-рецепторами → до відкриття хлорних каналів, посилюють гальмівні ефекти ГАМК.

Literature

Література

1. Біологічна і біоорганічна хімія: у 2 кн.: підручник. / Ю.І. Губський, І.В. Ніженковська, М.М. Корда, В.І. Жуков та ін.; за ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. – К.: ВСВ «Медицина», 2017. – 544 с.
2. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Калинський М.І. Біохімія людини: Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2013.-744 с.
3. Губський Ю.І. Біологічна хімія.-Київ-Вінниця.: Нова книга.- 2007- 656с.
4. Мешишен И.Ф., Пішак В.П., Григор'єва Н.П. Основы обмена веществ та енергії.-Чернівці. 2005.-187с.
5. Збірник завдань для підготовки до тестового екзамену з природничо-наукових дисциплін “Крок-1. Загальна лікарська підготовка” /Кол. Авторів; За ред. чл.-кор. АМН України , проф. В.Ф.Москаленка, проф. О.П.Волосовця, проф. І.Є Булах, проф. Яворського, проф. О.В.Романенка, доц. Л.І. Остапюк.-Київ: Медицина, 2004.-368 с.
6. Koolman J., Roehm K. H. Color Atlas Of Biochemistry, 2nd Edition, 2005.
7. Campbell, Farrell. Biochemistry, 7th Edition, 2012.
8. Vasudevan, Sreekumari. Textbook of Biochemistry for Medical Students. 6th Edition, 2011
9. Baynes John W., Dominzak Marek H. Medical Biochemistry E-Book, 2018.- Elsevier Health Science.
10. Князева М.В. Формування біохімічного базису у майбутнього лікаря- шлях до ефективної діагностики патологій // **Збірник ЦНП «Велес» за матеріалами III Міжнар. конф.: «Наука в епоху дисбалансів».-Ч.1.-Київ: Центр наукових публікацій, 2017.- С.34-36.-88с.**
11. Столяр О.Б. Біологічна хімія–Київ:Здоров'я.-2016.-370 с.
12. **Knyazyeva M.V., Prokopyuk A.V.** Parameters of free radical oxidation in the diagnostic complex for evaluating the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy in ovarian cancer // J. Science and Education a New Dimension, 2018, VI (17).- ISSUE 157.-P.84-87.
13. Meisenberg G., Simmons W.H. Principles of Medical Biochemistry. 2nd Edition.- Mosby Inc.-Elsevier.-Philadelphia.-2006.-678p.
14. Nelson D. L., Cox M. M. Lehninger . Principles Of Biochemistry, 5th Edition, 2008.
15. Bhagavan N.V., Chang –Eun Ha. Essentials of Medical Biochemistry with clinical cases. 1st edition.-Elsevier Inc., 2011.-581p.

TEXTBOOK

LECTURE NOTES ON BIOCHEMISTRY
Part 2
(for 2nd year students of Medical Faculty)

Author:
Knyazyeva Maryna Vladyslavivna

500 copies.
Signed: May 30, 2025

Published:
ScientificWorld -Net Akhat AV
Lußstr 13,
Karlsruhe, Germany



Educational guide published in the author's edition



